



Le Monde
des
Pharmaciens



lemondedespharmaciens@gmail.com



<https://www.facebook.com/Le.Monde.Des.Pharmaciens/>

Bulletin du Cancer



Volume 104, Issue 2

(February 2017)

 [LEMONDEDESPHARMACIENS](http://lemondedespharmaciens.com)

 [LEMONDEDESPHARMACIENS](https://www.facebook.com/Le.Monde.Des.Pharmaciens/)

 [#LemondedesPharm](https://twitter.com/LemondedesPharm)

Remerciements aux lecteurs

La qualité d'une revue scientifique dépend des auteurs qui soumettent leurs articles mais aussi des lecteurs-experts qui analysent, corrigent, valorisent, et sélectionnent ces articles. Leur travail est anonyme et pourtant essentiel. En 2016, 177 lecteurs ont analysé les articles soumis au **Bulletin du Cancer**. Nous les remercions d'avoir pris du temps dans leurs agendas pour contribuer à l'excellence de la revue.

Le comité de rédaction du *Bulletin du Cancer*

Liste des lecteurs

Armando Abergel, Thierry Andre, Vickie Baracos, Émmanuel Barranger, Agnes Bellanger, Claire Berger, Philippe Beuzedoc, Pierre Blanchard, Nicolas Boissel, Delphine Borchellini, Carole Bouleuc, Philippe Jean Bousquet, Etienne Brain, Ingrid Breuskin, Benoit Brouard, Florent Cachin, Christophe Caux, Luc Ceugnart, Pascal Chastagner, Régine Chevrier, Sylvain Choquet, Olivier Collard, Cécile Combal, Marion Cortet, Charles Coutant, Herve Cure, Arnaud De La Fouchardière, Thibault De La Motte Rouge, Anne-Sophie Defachelles, Grégoire Desolneux, Marie-Caroline Dieu-Nosjean, Etienne Dorval, Michael Duruisseaux, Serge Evrard, Cecile Faure Conter, Didier Frappaz, Vincent Gamblin, Djamel Ghebriou, Philippe Giraud, François Goldwasser, Stéphanie Gorde-Grosjean, Romain Guieze, Roseline Guimbaud, Frédéric Guyon, Sylvie Helfre, Khê Hoang-Xuan, Nadine Houédé, Nicolas Isambert, Nicolas Jovenin, Magali Lacroix-Triki, Jean-Léon Lagrange, Valérie Laurence, Christine Le Bihan, Sophie Le Guellec, Christophe Le Tourneau, Aurélien Lebreton, Anne Lesur, Christelle A. Lévy, Vincent Lieutenant, Nicolas Magné, Gabriel Malouf, Tony Marchand, Luc Martin, Jean- Jacques Mazon, Florence Menegaux, Sylvie Mesrine, Jean-Marie Michot, Christiane Mougin, Daniel Orbach, Catherine Paillard, Nicolas Pécuchet, Lucie Peuvrel, I Pierre, Dominique Plantaz, Patrice Prognon, Armelle Renaud, Henri Roche, Benoit Rousseau, Pierre Saltel, Jannick Selves, Laurent Taillade, Juliette Thariat, Jean-Pierre Thierry, Mohamed Touati, Christophe Tournigand, Christine Tunon De Lara, MarinaVignot, Marie Wislez, Ouidad Zehou.



La Société française du cancer évolue

Marie Dutreix¹, Michel Marty²

1. Centre de recherche, institut Curie, 91400 Orsay, France

2. Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75474 Paris cedex 10, France

Correspondance :

Marie Dutreix, Centre de recherche, Institut Curie, 91400 Orsay, France.

marie.dutreix@curie.fr

La Société Française du Cancer is moving forward

Dans les missions de la Société française du cancer (SFC), la stimulation de la formation et la recherche ainsi que la diffusion du savoir dans le domaine du cancer sont plus que jamais nécessaires avec l'explosion du génotypage tumoral et le rôle croissant du stroma qui vont de pair avec l'inflation des essais cliniques notamment de nouvelles thérapies. Assurer l'accès aux connaissances fondamentales sur les mécanismes d'actions et les cibles potentielles des nouveaux traitements est essentiel pour une prise en charge intelligente et vigilante des malades. De même, l'innovation se nourrit de l'échange entre chercheurs et oncologues et la SFC s'engage pour faciliter ces échanges, participer à la formation et l'éducation et transmettre l'expertise et la connaissance. L'année 2016 a été l'occasion de nombreux changements dans l'activité de la SFC. Celle-ci s'est dotée d'un conseil scientifique composé de 18 membres, médecins oncologues et chercheurs représentant toutes les disciplines impliquées dans la prise en charge des cancers et l'innovation thérapeutique (oncologues, anatomopathologistes, radiothérapeutes oncologues, statisticiens, biologistes, chirurgiens, épidémiologistes, généticiens, pharmaciens, hématologues). Ce conseil a émis des recommandations et proposé de nouvelles actions qui se sont mises en place cette année et vont se développer dans les années qui viennent.

La mission première de la SFC est de stimuler la diffusion des savoirs. Pour cela, elle s'appuyait sur l'organisation d'un grand congrès annuel de langue française qui a durant de nombreuses années marqué l'actualité scientifique et médicale dans ce domaine. Celui de 2016 a permis de mettre en valeur les thématiques des nouveaux médicaments, du micro-environnement tumoral, de l'immunité antitumorale, de processus métastatiques, publiés dans un numéro spécial du *Bulletin du cancer*. Cependant, l'évolution des techniques de communication et la multiplication des événements de ce type nous ont amenés à faire évoluer ce congrès vers une forme plus conviviale, plus originale et plus diversifiée. Le prochain congrès prévu les 21 et 22 septembre 2017 se fera en collaboration avec le Collège national des enseignants en cancérologie (CNEC) et portera sur : les nouvelles AMM, les actualités les plus brûlantes en chirurgie, en radiothérapie et en biologie avec

la révolution de CRISPR/cas 9. Les meilleurs travaux cliniques et fondamentaux de doctorants seront présentés synthétiquement et des prix couronnant les plus novateurs seront remis. Enfin, une session sera consacrée aux cancers du sein et une autre aux cancers bronchopulmonaires, suivant un mini symposium. De plus, afin de multiplier son activité de diffusion la SFC soutient désormais les initiatives d'organisation de meetings, workshops ou symposium dans le domaine du cancer que ce soit au niveau de la recherche fondamentale, translationnelle ou clinique en France. Ainsi cette année, 3 événements ont bénéficié du soutien de la SFC : le cours « *Genome instability & human disease* » à Paris du 9 au 13 mai 2016 ; le *Meeting « Telomere Biology in Health and Disease »* à Paris du 19 au 21 octobre ; le *Workshop « High dose rate radiotherapy »* à Orsay le 1^{er} décembre. Deux événements en province sont déjà prévus pour l'année 2017 : le *2nd Sunrise Meeting « Stem cells and cancer »* à Montpellier les 26 et 27 juin et le symposium du CRCL à Lyon du 25 au 27 septembre. Enfin, la SFC contribuera avec plusieurs autres sociétés savantes au congrès « *The New ICACT 2017* ».

La SFC renforce son activité de formation en s'associant au CNEC pour organiser le cours national des internes en 2016. Cette initiative sera reconduite et intensifiée et la SFC introduira des sessions validantes lors du prochain congrès annuel (sous l'égide du conseil scientifique, de nombreuses actions pour les internes et jeunes médecins vont être mises en place). Une des actions emblématiques est la création de cours en ligne sous forme de *Massive Open Online Courses* (MOOC), qui seront accessibles gratuitement sur le site de la SFC (en reconstruction complète).

La SFC poursuit ses formations auprès des internes et des biologistes notamment de l'industrie.

La SFC souhaite renforcer ses liens avec le *Bulletin du cancer* en incitant les partenaires organisant des événements majeurs avec son soutien à en faire profiter la communauté francophone par la publication de comptes rendus et d'articles de revue ou de travaux majeurs.

La SFC structure son activité de conseil. Au cours de l'année des membres de la SFC ont participé en son nom à : des réunions de la Direction générale de l'organisation des soins (DGOS) sur la Liste en sus-indications DGOS « Avis sur la procédure d'inscription et de radiation » de la LES (SFC représentée par Michel Marty) et sur le Plan national 2015-2018 pour le développement

des soins palliatifs et l'accompagnement en fin de vie (SFC représentée par Pierre Verrelle) ; au projet de l'HAS d'élaborer, dans le cadre de son programme de travail, un « algorithme d'aide à la décision d'orientation des patients en hospitalisation à domicile (HAD) à destination des médecins prescripteurs » (SFC représentée par Frédérique Cvitkovic) ; au groupe de travail de la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP) sur la sédation (SFC représentée par Frédérique Cvitkovic) ; à la conception de rapports HAS sur les Soins palliatifs « Comment améliorer la sortie de l'hôpital des patients adultes relevant de soins palliatifs ? » (SFC représentée par Michel Marty) et Groupe de travail « cancer colorectal : populations et modalités de dépistage des niveaux de risque élevé et très élevé » (SFC représentée par Thierry André).

La SFC s'investit auprès de l'INCa en participant à la labellisation de recommandations et référentiels nationaux de bonnes pratiques cliniques en cancérologie, à l'interrogation sur le traitement des cancers du sein et plus particulièrement sur la place actuelle des inhibiteurs de l'aromatase dans l'arsenal thérapeutique disponible (SFC représentée par Thierry Petit) et à la relecture nationale des documents du projet d'actualisations des recommandations sur les traitements du mélanome de stade III inopérable ou de stade IV (prévu courant février 2017 sur une période de 4 semaines, SFC représentée par Benoît Rousseau). La SFC soutient la demande de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM) de s'insérer dans l'appel d'offres de l'INCa comme porteur de projet pour le cancer du sein. Afin d'améliorer ce rôle majeur d'expert la SFC constitue un annuaire d'expertise et sollicite de plus en plus souvent ses membres pour participer aux réflexions et décisions des instances nationales.

L'année 2017 sera vouée à la modernisation de nos moyens de communication, de formation et de conseil afin de faire évoluer la SFC vers un instrument au service de toute la communauté pour améliorer l'accès à la connaissance et aux progrès les plus récents dans les traitements et la prise en charge des patients. Cette évolution se fait grâce à l'investissement des membres de la SFC qui mettent à la disposition des institutions ainsi que de l'ensemble des communautés scientifiques et médicales leurs expertises et leurs savoir-faire.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Cancer de la prostate : *to treat or not to treat* ?



Prostate cancer: To treat or not to treat?

L'utilité d'un traitement délivré pour un cancer de la prostate détecté par l'antigène spécifique de la prostate (PSA) peut dans de nombreux cas être discutée. L'essai randomisé britannique *prostate testing for cancer and treatment* (ProtecT) a comparé une surveillance active, une prostatectomie radicale (une radiothérapie adjuvante ou de rattrapage étant discutée en cas d'atteinte des tranches de section, ou extra-capsulaire, ou de concentration de PSA de 0,2 ng/mL ou plus) et une radiothérapie externe de 74 Gy en 37 fractions (avec une hormonothérapie néo-adjuvante et concomitante de trois à six mois) pour des cancers de la prostate cliniquement localisés détectés par le PSA [1]. Entre 1999 et 2009, Le PSA a été dosé chez 82 429 hommes de 50 à 69 ans, 2664 cancers de la prostate localisés ont été diagnostiqués, et 1643 patients ont accepté la randomisation entre la surveillance active (545 patients), la chirurgie (553) et la radiothérapie (545). L'âge médian était de 62 ans, 76 % des cancers étaient de stade 1c, 77 % de score de Gleason 6 et 21 % de Gleason 7. La concentration médiane de PSA était de 4,6 ng/mL. Le critère principal était la probabilité de décès par cancer de la prostate à une médiane de 10 ans de suivi. Les critères secondaires incluaient le taux de progression de la maladie, les métastases et toutes causes de décès.

Dix-sept décès étaient dus au cancer de la prostate, huit dans le groupe surveillé (1,5 décès pour 1000 personnes-années ; intervalle de confiance à 95 % [IC] : 0,7-3,0), cinq dans celui opéré (0,9 pour 1000 personnes-années ; IC : 0,4-2,2), et quatre dans le groupe irradié (0,7 pour 1000 personnes-années ; IC : 0,3-2,0) ; la différence entre les groupes n'était pas significative ($p = 0,48$ pour la comparaison globale). Le *hazard ratio* était de 0,51 (IC : 0,15-1,69) pour la comparaison entre la radiothérapie et la surveillance, 0,80 pour celle entre la radiothérapie et la chirurgie (IC : 0,22-2,99), et 0,63 pour celle entre la chirurgie et la surveillance (IC : 0,21-1,93). En outre, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en termes de décès de toutes causes (169 décès ; $p = 0,87$). Des métastases ont été observées chez plus de patients surveillés (33 ; 6,3 événements pour 1000 personnes-années ; IC : 4,5-8,8) que chez ceux opérés (13 ; 2,4 pour 1000 personnes-années ; IC 1,4-4,2) et ceux irradiés (16 ; 3,0 pour 1000 personnes-années ; IC :

1,9-4,9) ($p = 0,004$ pour la comparaison globale). Des taux plus élevés de progression de la maladie ont été observés dans le groupe surveillé (112 patients ; 22,9 événements pour 1000 personnes-années ; IC : 19,0-27,5) que celui opéré (46 patients ; 8,9 événements pour 1000 personnes-années ; IC : 6,7-11,9) et ceux irradiés (46 patients ; 9,0 événements pour 1000 personnes-années ; IC : de 6,7-12,0) ($p < 0,001$ pour la comparaison globale). Donc, à 10 ans, la mortalité par cancer de la prostate était faible quelle que soit la prise en charge, sans différence significative, mais la chirurgie et la radiothérapie ont été associées à une incidence plus faible de progression de la maladie et de métastases que la surveillance active.

Les patients ont rempli des questionnaires avant le diagnostic, à 6 et 12 mois après la randomisation, puis annuellement, sur les fonctions urinaires, intestinales et sexuelles, la qualité de la vie, l'anxiété et la dépression, et la santé générale [2]. La qualité de vie liée au cancer a été évaluée à 5 ans. Les données complètes de 6 ans ont été analysées en intention de traiter. Le taux de remplissage des questionnaires au cours du suivi était supérieur à 85 % pour la plupart des mesures. Les résultats différaient entre les trois prises en charge. La prostatectomie a eu l'effet le plus négatif sur la fonction sexuelle et la continence urinaire, et bien qu'il y ait eu une certaine amélioration, ces résultats sont restés inférieurs à ceux des autres groupes. L'effet négatif de la radiothérapie sur la fonction sexuelle était maximal à 6 mois, mais celle-ci alors récupéré quelque peu et est restée stable par la suite. La radiothérapie a eu peu d'effet sur la continence urinaire. La fonction sexuelle et urinaire a progressivement diminué dans le groupe surveillé activement. La fonction intestinale était inférieure dans le groupe irradié à 6 mois à celle des autres groupes, mais a ensuite récupéré un peu, sauf pour la fréquence des rectorragies, qui est allée en augmentation. La fonction intestinale est restée inchangée dans les autres groupes. La miction et la nycturie urinaire étaient inférieures dans le groupe irradié à 6 mois, mais la plupart du temps ont récupéré et étaient similaires aux autres groupes après 12 mois. Les effets sur la qualité de vie reflétaient les changements fonctionnels. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en termes de mesures de l'anxiété, de la dépression, de santé générale ou de qualité de vie liée au cancer.

Anthony V. D'Amico a commenté ainsi cet essai [3] :

- la surveillance active a été associée à une incidence plus grande de métastases, ce qui n'est pas sans conséquence ;
- la surveillance active ne serait une option, si l'on veut réduire au minimum le risque métastatique, que si l'espérance de vie est inférieure à 10 ans ;

- il n'a pas été observé de différence de mortalité spécifique entre la chirurgie et l'association de radiothérapie et d'une hormonothérapie de courte durée.

Déclaration de liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

- [3] D'Amico AV. Treatment or monitoring for early prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;37:1482-3.

Jean-Jacques Mazeron

AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, université Paris VI, service de radiothérapie oncologique, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex, France

jean-jacques.mazeron@aphp.fr

Reçu le 24 octobre 2016

Accepté le 24 octobre 2016

Disponible sur internet le :
25 novembre 2016

Références

- [1] Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1415-24.
- [2] Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1425-37.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.10.021>

© 2016 Société Française du Cancer. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.



CrossMark

Quels résultats de l'année 2016 vont avoir un impact sur nos pratiques ? Le point de vue du Comité de rédaction du *Bulletin du Cancer*

Stéphane Vignot¹, Thierry André², Anthony Gonçalves³, Romain Guièze⁴, Nicolas Magné⁵, Daniel Orbach⁶, Nicolas Penel⁷, Juliette Thariat⁸, Marie Wislez⁹, Jacques-Olivier Bay⁴

Reçu le 14 novembre 2016
Accepté le 14 novembre 2016
Disponible sur internet le :
19 décembre 2016

1. Institut Jean-Godinot, département d'oncologie, 1, rue du Général-Koenig, 51726 Reims cedex, France
2. Hôpital Saint-Antoine, service d'oncologie, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France
3. Institut Paoli-Calmettes, département d'oncologie médicale, 232, boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France
4. CHU de Clermont-Ferrand, service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adulte, 1, place Lucie-Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France
5. Institut de cancérologie Lucien-Neuwirth, département de radiothérapie, 108 bis, avenue Albert-Raimond, BP 60008, 42271 Saint-Priest-en-Jarez cedex, France
6. Institut Curie, département de pédiatrie, adolescents et jeunes adultes, rue d'Ulm, 75005 Paris, France
7. Centre Oscar-Lambret, 3, rue Frédéric-Combemale, 59000 Lille, France
8. Centre Antoine-Lacassagne, département de radiothérapie, 33, avenue Valombrose, 06189 Nice, France
9. Hôpital Tenon, service de pneumologie, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

Correspondance :

Stéphane Vignot, Institut Jean-Godinot, département d'oncologie, 1, rue du Général-Koenig, 51726 Reims cedex, France.
stephane.vignot@reims.unicancer.fr

Mots clés

Oncologie
Hématologie
ASCO 2016
ESMO 2016

Keywords

Oncology
Hematology
ASCO 2016
ESMO 2016

Résumé

Parmi les résultats présentés en congrès ou publiés dans les revues scientifiques, quels sont ceux qui ont un impact réel sur les pratiques ? Chaque année, le Comité de rédaction du *Bulletin du Cancer* propose une sélection des principales données en oncologie et hématologie. L'objectif est de dégager les résultats qui ont pu modifier ou conforter les prises en charge des patients en 2016 mais aussi d'identifier les informations clés pour nos réflexions de 2017.

Summary

Which recent results in Oncology and Hematology will have an impact on our practices? The point of view of *Bulletin du Cancer* editorial board

Among the results presented at international congresses or published in scientific journals, which are those that have a real impact on daily practice? Every year, the editorial board of the Bulletin

du Cancer propose une sélection de données clés en oncologie et hématologie. L'objectif est de discuter les résultats qui changent ou renforcent les stratégies en 2016 mais aussi d'identifier des informations clés pour nos réflexions en 2017.

L'oncologie génère chaque année une quantité importante d'information, qu'il s'agisse de présentations dans des congrès internationaux ou de publications scientifiques. Il est intéressant de noter que malgré la présence de revues spécialisées de haut niveau tels que le *Journal of Clinical Oncology*, *Blood*, *Lancet Oncology* ou *Annals of Oncology* (liste évidemment non exhaustive), les communications oncologiques représentent une part non négligeable des articles référencés dans les revues généralistes de premier ordre que sont le *New England Journal of Medicine*, le *Lancet* ou le *JAMA* (figure 1). L'analyse incluant l'ensemble des publications indexées au 31 octobre 2016 (articles originaux, éditoriaux, revues, correspondances) montre que l'oncologie représente 7,5 % des articles dans le *Lancet* ou dans le *JAMA*, et atteint près de 15 % dans le *New England Journal of Medicine*. Un focus sur les études cliniques met en évidence la forte représentation des essais en cancérologie dans l'actualité médicale de premier plan, notamment dans le *New England Journal of Medicine* mais aussi dans le *Lancet*, malgré la parution mensuelle du *Lancet Oncology*. Le phénomène est moins net pour le *JAMA*, ce qui peut potentiellement s'expliquer par un choix éditorial de soutenir la création récente du *JAMA Oncology*. Importante quantité d'informations donc à intégrer mais aussi à mettre en perspective. La réflexion dans l'immédiateté de l'annonce des résultats n'est pas toujours évidente et c'est pourquoi le Comité de rédaction du *Bulletin du Cancer* propose depuis maintenant plusieurs années un article reprenant les principaux résultats de l'année [1]. À cet exercice de synthèse, nous ajoutons cette fois

l'objectif de sélectionner pour chaque thème un résultat qui a changé ou conforté les pratiques en 2016 et un résultat qui pourrait avoir un impact en 2017. Le défi est difficile et les différents contributeurs de cet article ont donc dû faire des choix, non pas pour minimiser d'autres données importantes mais pour proposer une sélection de données clés. Le résultat est évidemment subjectif (tableau 1). Nous espérons qu'il pourra nourrir utilement vos réflexions.

Onco-hématologie

Le bilan de l'année confirme principalement le progrès des développements de l'immunothérapie dans les pathologies lymphoïdes :

- rituximab (anti-CD20) : hémopathies lymphoïdes B et maintenant confirmation de son intérêt dans les LAL-B (publication de l'essai du groupe GRAALL [2]) ;
- obinutuzumab (anti-CD20) en association au chlorambucil pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose [3] ;
- blinatumomab (molécule bi-spécifique recrutant les lymphocytes T qui se lie au CD19 et au CD3) activant les lymphocytes T endogènes via la formation d'une synapse cytolytique entre le lymphocyte T et la cellule tumorale. Il peut être proposé chez les adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique B en rechute ou réfractaire où il permet l'obtention d'une réponse dans 43 % des cas [4].

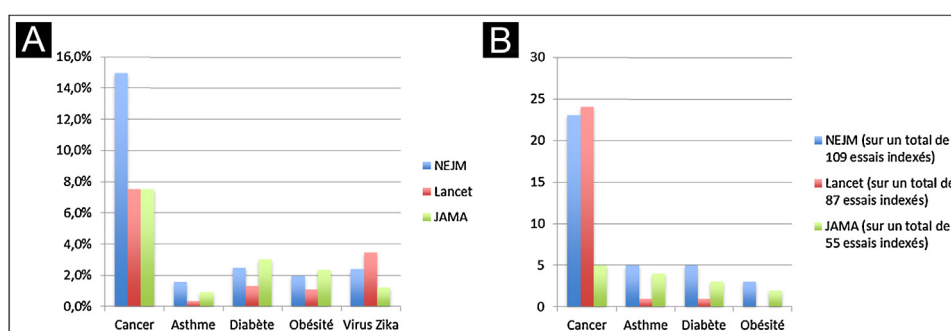


FIGURE 1

Analyse réalisée sur PubMed le 31/10/2016 prenant en compte les publications indexées de 2016 dans le *New England Journal of Medicine*, le *Lancet* et le *JAMA*

A. Pourcentage de l'ensemble des publications référencées dans chaque revue en 2016 concernant différents thèmes sélectionnés. B. Nombre d'essais cliniques référencés dans chaque revue en 2016 par thème (certaines publications présentées au congrès de l'ESMO ne sont pas encore indexées à la date de l'analyse). Remarques : les recherches ont été réalisées selon les termes MESH. Certaines publications récentes ne sont pas identifiées par la recherche lorsque que l'indexation n'est pas finalisée (« PubMed in process »), concernant notamment les articles en *early release*. Les publications *Lancet* et *JAMA* correspondent aux publications dans la revue princeps, ne tenant pas compte des articles publiés dans *Lancet Oncology* ou *JAMA Oncology*.

TABLEAU I
Les données clés de l'année 2016 selon le comité de rédaction du *Bulletin du Cancer*

Domaines	Ce qui a changé ou conforté les pratiques en 2016	Ce qui pourrait changer en 2017
Hématologie	Daratumumab, anticorps anti-CD38, dans les myélomes multiples	Vénétoclax, inhibiteur de BCL2, dans la leucémie lymphoïde chronique
Pédiatrie	Validation du rituximab pour les lymphomes B matures de haut risque ou les leucémies B	Résultats attendus sur la place de la maintenance dans le traitement des rhabdomyosarcomes
Neurologie	Remarquable statu quo dans les pratiques	Optimisation de la prise en charge du glioblastome chez les sujets âgés
ORL	Des arguments pour la désescalade dans les indications de curage	Intérêt pour la protonthérapie, et discussion sur l'accès à cette technique
Thorax	Cascade de nouvelles autorisations de mise sur le marché	Nouvelles stratégies d'immunothérapie en 2 ^e et en 1 ^{re} ligne
Sein	Extension de la durée d'hormonothérapie adjuvante : une option à discuter	Association d'un inhibiteur du cycle cellulaire à l'hormonothérapie en première ligne thérapeutique comme en situation d'hormonorésistance
Digestif	Prise en compte de la valeur pronostique et prédictive de la latéralité des cancers coliques	Immunothérapie pour les cancers colorectaux avec instabilité génomique
Urologie	Résultats à 10 ans pour les cancers de la prostate localisés	Modifications de stratégies de 2 ^e ligne pour les cancers du rein métastatiques
Gynécologie	Paclitaxel hebdomadaire et cancer de l'ovaire : doute et questions subsidiaires	Extension des indications des inhibiteurs de PARP
Sarcomes	Démonstration de l'intérêt des réseaux de prise en charge des sarcomes à l'échelle nationale	Intensification pour les tumeurs d'Ewing localisées de mauvais pronostic
Mélanome	Combinaisons inhibiteurs de BRAF et de MEK en pratique clinique	Vers une immunothérapie adjuvante des mélanomes de stade III ?

Mais l'information que nous retiendrons pour cette année concerne le myélome multiple qui bénéficie enfin de l'avancée de l'immunothérapie avec le daratumumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le CD38 [5,6]. Les résultats concernant 106 patients en rechute ou réfractaire (80 % d'entre eux avaient été autogreffés et 95 % étaient réfractaires aux inhibiteurs du protéasome et aux drogues immunomodulatrices) montrent que près d'un tiers des patients répond à la monothérapie. Outre les réactions à la première perfusion généralement observées avec les anticorps monoclonaux et une anémie chez un tiers des patients, le traitement s'avère bien toléré [7]. Le daratumumab peut être aujourd'hui indiqué chez des patients pré-traités par inhibiteurs du protéasome et au moins un agent immunomodulateur de type IMiD, dont le pomalidomide, sauf en cas de non-éligibilité à ce dernier traitement. Son utilisation en association s'avère prometteuse et pourrait faire utiliser ce traitement dans des stades moins avancés et plus précocement dans le cours évolutif de la maladie [7].

Parmi les autres autorisations, difficile de ne pas citer celle de l'inhibiteur du BCR ibrutinib (inhibiteur irréversible de BTK) déjà disponible pour les LLC et le lymphome du Manteau [8] qui est désormais indiqué dans la maladie de Waldenström en rechute ou en première ligne si les patients ne sont pas éligibles à une

association d'immunothérapie et de chimiothérapie standard (en rechute, 90,5 % des patients présentent une réponse) [9] et celle du ruxolitinib, inhibiteur de JAK2 jusqu'alors réservé aux patients présentant une myélofibrose et dont l'autorisation a été étendue aux patients présentant une polyglobulie de Vaquez résistants ou intolérants à l'hydroxyurée [10].

Des perspectives prometteuses émergent maintenant pour l'année 2017 sur le ciblage de la voie BCL2, une voie qui avait été identifiée depuis longtemps comme une cible thérapeutique potentielle puisque régulant l'apoptose mitochondriale dans les hémopathies malignes. Un inhibiteur de BCL2, le vénétoclax a été évalué chez les patients présentant une LLC en rechute [11]. Un essai d'escalade de dose (de 150 mg à 1200 mg par jour) a inclus 56 patients et une cohorte d'expansion (400 mg par jour) a inclus 60 patients. Un risque de syndrome de lyse a été observé dans la cohorte d'escalade de dose. Quarante et un pour cent des patients ont présenté une neutropénie de grade 3-4. Le taux de réponse globale (RG) est de 79 % et 20 % des patients obtiennent une rémission complète. Le taux de RG ne semble pas très clairement impacté par la délétion 17p (emportant TP53), alors qu'elle constitue pourtant un facteur crucial de résistance thérapeutique aux chimiothérapies. Un essai de phase 2 focalisé sur 107 patients

présentant une délétion 17p en rechute ou réfractaire retrouve un taux de RG de 79,4 % [12]. Le vénétoclax est actuellement disponible en ATU pour le traitement des patients adultes atteints de LLC :

- avec une délétion 17p ou une mutation TP53, en échec ou inéligibles à un traitement par au moins un inhibiteur du BCR ; ou sans délétion 17p ou mutation TP53, après un traitement de référence et en échec ou inéligibles à un traitement par un inhibiteur du BCR.

Également en évaluation dans d'autres indications, ce nouveau traitement pourrait ainsi changer nos pratiques en 2017.

Oncologie pédiatrique

L'année 2016 a été marquée par la diffusion des résultats concernant l'étude Inter-B-NHL Ritux 2010 autour des lymphomes B de l'enfant et de l'adolescent présenté à la session pédiatrique de l'ASCO 2016 [13]. Les lymphomes B (Burkitt ou à grandes cellules) représentent environ 100 nouveaux cas par an en France avec une survie globale estimée autour de 90 % grâce aux protocoles de chimiothérapie intensive développés depuis de nombreuses années dans ces maladies [14]. Néanmoins, les patients avec une maladie à un stade avancé ou avec certaines caractéristiques biologiques (extension médullaire, méningée, LDH supérieur à 2 fois la normale) ont des survies moins favorables (= « haut risque »). Pour ceux-ci, une étude académique internationale de phase III randomisée, en collaboration avec le laboratoire Roche et stimulée par un PIP (Pediatric Investigational Plan), a comparé la survie des patients avec une maladie de haut risque traités par chimiothérapie conventionnelle (COP, COPADEM, CYVE, CYME) $\pm$ rituximab à la dose de 375 mg/m²/cure pour 6 injections. Cette immunothérapie utilise donc des anticorps monoclonaux dirigés contre un antigène exprimé à la surface des cellules tumorales (CD 20). Un total de 310 patients, dont 85 % lymphome de Burkitt (155/bras) a été randomisé en Europe et en Amérique du nord. Après un suivi médian de 11,5 mois, la survie sans événement (EFS) à 1 an des patients dans le bras avec rituximab était de 94,2 % (IC 95 % : 88,5–97,2) contre 81,5 % en son absence (IC 95 % : 73,0–87,8 % ; $p = 0,006$). Ce traitement devient donc un standard dans ces formes de lymphomes B matures de haut risque ou les leucémies de phénotype B en association aux cures de chimiothérapies conventionnelles. L'immunothérapie rentre donc dans l'arsenal thérapeutique de certains lymphomes de l'enfant et de l'adolescent dès la première ligne, mais permettra-t-elle de réduire l'intensité des chimiothérapies associées pour le groupe de risque standard ? Seules d'autres études comparatives à venir pourront répondre à cette question.

Parmi les résultats attendus début 2017, signalons la seconde partie des résultats de l'étude européenne de l'EpSSG (European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Group) autour des rhabdomyosarcomes (RMS) de haut risque des parties molles de l'enfant et de

l'adolescent de haut risque (Protocole RMS 05). Cette étude de phase III randomisée cherche à évaluer si l'adjonction de 6 mois de traitement d'entretien par vinorelbine (25 mg/m²/semaine, intraveineux, 3 semaines sur 4) et cyclophosphamide (25 mg/m²/jour, voie orale en continu), au traitement d'induction incluant 9 cures de chimiothérapie conventionnelle et un traitement local par chirurgie et radiothérapie du site primitif, améliore l'EFS des patients atteints d'un RMS localisé de haut risque. Ces derniers sont définis par un sous-type histologique alvéolaire ou de type embryonnaire mais également par d'autres facteurs de risque défavorables : atteinte ganglionnaire, localisation défavorable du site du primitif (paraméningée, membre, tronc, vésico-prostatique) avec une taille tumorale > 5 cm ou un âge > 10 ans. Jusqu'alors seules de rares études rétrospectives et non comparatives sont disponibles et semblent montrer un potentiel avantage à la prolongation du traitement pour les RMS de très haut risque [15]. Les RMS de haut risque correspondent à 50 % des formes localisées et leur EFS à 3 ans dans le protocole précédant (MMT 95) était estimée à 57 %. Pour ceux-ci, il a déjà été rapporté, dans ce même protocole, que l'intensification de la chimiothérapie d'induction par l'ajout de la doxorubicine à la chimiothérapie conventionnelle (IVA, ifosfamide–vincristine–actinomycine D) n'améliorait pas l'EFS de ces patients et était plus toxique [16,17]. De ce fait, aujourd'hui, le traitement standard de ces patients, même de haut risque, reste, en sus du traitement local, 9 cures d'IVA. Si cette étude est positive, l'adjonction d'un traitement d'entretien deviendra un standard pour ces patients et le groupe EpSSG évaluera dans sa future étude si la durée de celui-ci (6 mois vs. 1 an) et l'apport d'un inhibiteur de mTOR peuvent influencer l'évolution tumorale.

Neuro-oncologie

Dans les congrès de l'année 2016, on ne peut pas parler de réelles avancées dans le domaine de la neuro-oncologie mais plutôt de statu quo porté par des résultats négatifs. Si les débats s'intellectualisent dans le domaine des métastases cérébrales en particulier sur les techniques de radiothérapie, au final, il n'y aura aucun impact sur l'année 2017 mais la poursuite de nos pratiques basées sur les recommandations de l'ANOCEF datant des années précédentes. En cherchant à trouver des nouveautés pour les glioblastomes, on reste également déçu tant pour les traitements systémiques seuls que pour les associations à la radiothérapie. C'est dans le domaine de l'oncogériatrie que les choses semblent se clarifier un peu avec en particulier une étude rapportée dans la littérature sur la place du témozolomide avec la radiothérapie selon le protocole Stupp avec un fort impact sur la survie globale quand on compare la cohorte avec des patients de plus de 70 ans traités par radiothérapie seule ($n = 5575$ pour l'ensemble de la cohorte étudiée) [18]. On peut sourire en remarquant que le statut marital serait un puissant facteur prédictif de bonne ou de mauvaise tolérance du traitement

standard. Il vaut mieux être âgé et marié que seul [19] ! Le schéma de Roa pour le fractionnement de la radiothérapie reste toujours de mise délivrant 40 Gy en 15 fractions et 3 semaines [20]. Nous pourrions peut-être nous poser la question de la méthylation de la MGMT pour savoir ou pas s'il faut donner du témozolomide à un schéma hypofractionné chez la personne âgée. D'un point de vue plus technique, on notera le rôle pronostic péjoratif de l'invasion de la zone supra-ventriculaire qui semble être majeur et son ciblage dosimétrique ou chimique pourrait représenter de nouvelles perspectives thérapeutiques [21]. Par ailleurs, l'étude Spectroglio conduite au niveau national et développée par les équipes de Toulouse, montre dans une approche préliminaire, et pour l'instant sans rapport avec le devenir clinique (essai en cours), qu'il existe bien des zones tumorales différemment actives dans les glioblastomes et que l'apport de nouvelles techniques d'imagerie sont une nécessité [22]. Comme rappelé dans la mise au point rapportée par Feuvret et al., il n'existe pas de changement à avoir dans nos pratiques et qu'il nous faut continuer à chercher et à participer activement aux essais thérapeutiques en cours tout en élaborant les futurs [23].

Carcinomes des voies aérodigestives supérieures

La question de 2016 : faire ou ne pas faire un curage ganglionnaire ? Avec l'amélioration des performances de la radiochimiothérapie et de l'imagerie, il est progressivement apparu qu'il était acceptable d'omettre un curage en cas de réponse complète après radiochimiothérapie chez des patients traités pour un cancer épidermoïde ORL avec une maladie initialement localement avancée ganglionnaire N2 [24]. Toutefois, certaines institutions préconisent un curage systématique avant l'irradiation, en raison d'une réponse moindre des adénopathies à l'irradiation et de la possibilité de contrôler la maladie ganglionnaire sans trop différer l'irradiation (environ 15-21 jours). Cependant, la très faible probabilité de récurrence ganglionnaire isolée et la morbidité cumulée de l'association d'un curage et d'une radiochimiothérapie constituent un contre argument. En 2016, une large étude de phase III britannique [25] a élégamment permis de confronter deux mondes opposés, celui des partisans du curage systématique premier et celui des partisans du curage en cas de reliquat après la radiochimiothérapie [26]. Avec 282 patients randomisés dans le bras curage et 282 dans la surveillance active guidée par TEP scanner, avec un suivi médian de 36 mois, la survie globale et le taux de contrôle ganglionnaire étaient identiques. Cependant, le bras surveillance comportait quatre fois moins de curages, et la morbidité était moindre avec 22 complications chirurgicales dans le bras de surveillance contre 85 dans le bras curage systématique. Peut-être une conséquence du moindre nombre de complications dans le bras surveillance, il y avait une tendance pour une meilleure qualité de vie pour ce groupe. En outre, le gain

financier rapporté aux années de vie était d'environ 2000 \$ dans le bras de surveillance malgré l'utilisation d'un examen coûteux comme le TEP-scanner. Il ne faut cependant pas négliger les facteurs connus associés à un meilleur taux de contrôle régional et une meilleure survie que sont les stades T et N, le site oropharyngé ainsi que la réponse clinique et pathologique. Dans cette étude, la sur-représentation des tumeurs oropharyngées N2 et HPV+ pourrait limiter la portée des résultats, notamment pour les cancers hypopharyngés N3 et HPV-. Il est également important de noter que le seuil de 12 semaines pourrait être un peu court pour les tumeurs HPV+ dont le taux de réponse serait plus lent mais excellent [27].

La question de 2017 : quelle utilisation de la protonthérapie ? Une question dont le sous-titre pourrait être « éthique et rationalisation des nouvelles techniques ». Les caractéristiques physiques/géométriques des protons (liées à un dépôt de dose abrupt défini par le pic de Bragg) confèrent un avantage théorique à la protonthérapie par rapport à une radiothérapie classique en photons. La radiothérapie classique a cependant su devenir actuellement très « sophistiquée » technologiquement : réalisée par RCMI/archthérapie ou tomothérapie et guidée par une image embarquée de plus en plus performante, elle permet de pallier les moindres capacités physiques des photons. Les résultats en termes de diminution des toxicités le confirment. Du côté de la protonthérapie, la distribution de dose des protons permet de réduire les faibles doses et assure une bonne conformalité en particulier avec l'utilisation de modalités actives de délivrance du faisceau de protons. Ceci est d'autant plus vrai que les volumes sont anatomiquement complexes à proximité d'organes à risque, ce qui est souvent le cas des tumeurs de la tête et du cou, et notamment des cancers ORL. Des résultats préliminaires rétrospectifs suggèrent que la protonthérapie augmenterait le contrôle local malgré la réunion de tous les défis physiques dans les cancers des sinus (interfaces air/os/tissu ; changement de parcours des protons d'un jour à l'autre par remplissage inflammatoire des sinus). Plusieurs études ont comparé protonthérapie et IMRT avec des résultats favorables pour la protonthérapie en termes de toxicités et qualité de vie ; et un essai randomisé est en cours (NCT01893307). Dans ce contexte, la difficulté inhérente aux techniques difficiles d'accès (3 centres en France à Orsay, Nice, Caen) soulève des problèmes éthiques et organisationnels. La démonstration du niveau de preuve est problématique. Les études évaluant la protonthérapie sont biaisées par un engouement pour cette innovation. Les critères de choix (et biais de sélection) entre une irradiation optimisée par photons ou par protons ne peuvent actuellement pas être « lissés » dans le cadre d'une randomisation, même avec stratification, entre ces deux techniques. Une étude récente [28] propose d'intégrer dans un système d'aide à la décision clinique multifactorielle, avec trois niveaux de décision, basés sur une comparaison dosimétrique, des seuils d'acceptation en termes de toxicité basés sur des seuils issus

de leurs modèles prédictifs, et des critères d'efficience médico-économique représentés par les QALYs (quantité de vie ajustée sur la qualité de vie, qualité au sens large du terme car intégrant le coût de l'intervention médicale). Le dimensionnement territorial devrait aussi être intégré pour prendre en compte la structuration du réseau de soins et les flux de patients (et alors aussi leur propre évaluation du rapport bénéfice/risque).

Thorax

L'année 2016 aura été marquée par une nouvelle série d'autorisations européennes de mise sur le marché concernant les cancers bronchiques non à petites cellules [29-31] :

- osimertinib : traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M (2 février 2016) ;
- afatinib : indiqué pour les patients ayant un CBNPC de type épidermoïde, localement avancé ou métastatique, progressant sous ou après chimiothérapie à base de platine, et donc pas strictement en deuxième ligne (31 mars 2016) ;
- nivolumab : extension d'Autorisation de mise sur le marché en deuxième ligne dans les CBNPC non épidermoïdes (4 avril 2016) ;
- pembrolizumab : indication dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 (confirmée par un test validé), et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure (15 août 2016) ;
- crizotinib : traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules ROS1 (*proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase*)-positif et de stade avancé, ce qui inclut aussi la première ligne (25 août 2016).

Louables progrès dans l'arsenal thérapeutique disponible. Une notion qui a eu tendance à être occultée en fin d'année par les résultats présentés au congrès de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) avec le positionnement de l'immunothérapie par pembrolizumab (anti-PD-1) en première ligne qui surclasse la bithérapie à base de sels de platine chez les patients ayant un CBNPC de stade avancé et exprimant fortement PD-L1. Dans l'essai de phase III KEYNOTE 024 [32], les patients inclus avaient une tumeur exprimant fortement PD-L1 (≥ 50 % cellules tumorales), déterminé de façon centralisée par immunohistochimie (22C3 pharmDx assay de Dako). Dans cette étude, 1934 patients ont été testés pour l'expression de PD-L1 ; 30,2 % avaient une expression ≥ 50 %, soit 305 patients qui ont donc été randomisés entre pembrolizumab ou une chimiothérapie à base de sels de platine. Le *cross-over* était permis à progression ou en cas d'intolérance. L'objectif principal de l'étude était atteint avec un bénéfice de survie sans progression de 10,3 mois dans le bras pembrolizumab versus 6 mois dans le bras chimiothérapie ($p < 0,001$). La survie à 6 mois était de 80,2 % dans le bras

pembrolizumab versus 72,4 % dans le bras chimiothérapie (*hazard ratio* 0,60 ; IC 95 % : 0,41-0,89 ; $p = 0,005$). Le taux de réponse était supérieur dans le bras pembrolizumab (44,8 % versus 27,8 %), et la durée de la réponse plus longue. Tous les sous-groupes de patients bénéficiaient du pembrolizumab. Dans le bras chimiothérapie, 43 % des patients ont eu un *cross-over* et ont reçu du pembrolizumab. Les données post-traitement ne sont pas disponibles. Les effets indésirables étaient moins fréquents quel que soit le grade dans le bras pembrolizumab (73,4 % versus 90,0 %). Cette étude de phase III démontre la supériorité du pembrolizumab en première ligne par rapport à un doublet à base de sels de platine chez des patients exprimant fortement PD-L1 (> 50 %). Le bénéfice en survie globale est peut-être plus lié à l'exposition à l'immunothérapie elle-même plutôt qu'à la séquence thérapeutique étant donné le faible taux de *cross-over*.

Toujours en première ligne, l'étude de phase III Checkmate 026 [33] a comparé le nivolumab (anti-PD-1) à un doublet à base de sels de platine en première ligne mais avec un niveau d'expression de PD-L1 plus bas et avec un test différent (Clone 28.8 de Dako). L'étude est négative pour son critère de jugement principal qui était la survie sans progression chez les patients PD-L1 $+ \geq 5$ % (HR = 1,15 ; IC 95 % 0,91-1,45 ; $p = 0,2511$). L'analyse de sous-groupe pour la survie sans progression montre qu'aucun des sous-groupes ne tirait un bénéfice significatif du nivolumab, y compris les patients PD-L1 ≥ 50 %. Le choix d'un *cut-off* relativement bas contrairement à celui choisi par l'étude KEYNOTE 024 de même que le test lui-même peuvent avoir joué un rôle dans la négativité de l'étude. Il existe aussi un déséquilibre concernant les caractéristiques des patients entre les deux bras (45 % de femmes dans le bras chimiothérapie contre 30 % dans le bras nivolumab). Ceci a pu aussi influencer les résultats. L'avenir du nivolumab en première ligne devrait donc se dessiner davantage en combinaison à une chimiothérapie ou à une autre immunothérapie.

La combinaison chimiothérapie de première ligne par doublet à base de sels de platine et anti-PD-1 s'annonce prometteuse selon l'étude de phase II KEYNOTE-021 [34] qui a comparé 4 cycles de carboplatine et pemetrexed seules ou en association avec le pembrolizumab chez des CBNPC de type non épidermoïde. La maintenance par pemetrexed était autorisée et un *cross-over* était prévu. Les 123 patients inclus n'étaient pas sélectionnés sur l'expression de PD-L1 mais étaient randomisés selon le niveau d'expression (< 1 % ou ≥ 1 %). L'association chimiothérapie et pembrolizumab était associée à une augmentation du taux de réponse objective (55 versus 29 %, $p = 0,0016$) et de la survie sans progression (médiane 8,9 versus 13 mois ; HR 0,53 ; $p = 0,01$). La survie globale était identique, mais la moitié des patients du bras chimiothérapie ont reçu du pembrolizumab en deuxième ligne. Il y avait plus d'événements indésirables de grade ≥ 3 dans le bras pembrolizumab, mais sans augmentation de la proportion de patients ayant dû arrêter

le traitement pour toxicité ni de décès liés au traitement. Plusieurs essais de phase III d'associations chimiothérapie/immunothérapie sont en cours avec le pembrolizumab, le nivolumab ou l'atézolizumab.

L'étude de phase III OAK compare pour sa part en deuxième ou troisième ligne l'atézolizumab, anti-PD-L1 (et non PD-1), au docétaxel, chez 1225 patients, randomisés en 1:1 [35]. Cet essai est positif en survie globale chez l'ensemble des patients en intention de traiter et chez les patients exprimant PD-L1 (test différent des deux précédents). Sur les 850 premiers patients inclus, la survie globale médiane est meilleure dans le bras atézolizumab : 13,8 contre 9,6 dans le bras docétaxel (HR 0,73 ; IC 95 % 0,82–0,87 ; $p = 0,0003$). Sur les 55 % de patients exprimant PD-L1, quel que soit le niveau, la survie est de 15,7 mois dans le bras atézolizumab contre 10,3 mois sous docétaxel (HR 0,74 ; IC 95 % 0,58–0,93 ; $p = 0,0102$). On note aussi une activité chez les 45 % de patients entièrement négatifs en faveur de l'atézolizumab (HR 0,75, $p = 0,02$). Il n'est pas noté de différence entre les types histologiques, le HR étant de 0,73 pour les épidermoïdes et les non-épidermoïdes. Le profil de toxicité est très en faveur de l'atézolizumab (1 % de pneumopathies de tout grade, dont 0,7 % de grades 3–4). L'Autorisation de mise sur le marché de l'atézolizumab est donc attendue en deuxième ligne des CBNPC tout venant, quels que soient le sous-type histologique et l'expression de PD-L1.

Cancers du sein

Ce qui a changé en 2016 : dans les cancers du sein localisés RH+, c'est la question pratique de l'extension de la durée d'hormonothérapie adjuvante chez la femme ménopausée qui est éclairée d'un jour nouveau par les résultats de l'étude MA17-R présentée à San Antonio et publiée dans le *New England Journal of Medicine*. Après les résultats de plusieurs essais en faveur de la poursuite de l'hormonothérapie [36] au-delà de 5 ans de tamoxifène (soit par 5 ans de plus selon ATLAS et aTTom, soit par létrozole selon l'étude MA17), c'est la question de la poursuite d'un inhibiteur de l'aromatase (IA) au-delà de 5 ans qui a été posée dans cette étude nord-américaine enrôlant 1918 patientes post-ménopausiques [37]. Les patientes avaient reçu un traitement préalable par IA pendant 4,5 à 6 ans, terminé dans les 2 ans et qui pouvait avoir été précédé ou non par du tamoxifène (c'était le cas pour près de 80 % des patientes, pour une durée médiane de 5 ans). Elles étaient randomisées pour recevoir 5 ans supplémentaires de létrozole versus placebo. Après un suivi médian de 6,3 ans, la survie sans maladie à 5 ans était allongée dans le bras létrozole par rapport au placebo : 95 % [IC 95 % : 93–96] versus 91 % [IC 95 % : 89–93] ; *hazard ratio* : 0,66 ; $p = 0,01$, indépendamment de l'atteinte ganglionnaire, de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante ou de l'exposition préalable au tamoxifène. Cependant, la survie globale n'était pas différente, et la différence en termes de

récidive à distance était de seulement 1,1 % en valeur absolue en faveur du létrozole, la majeure partie du bénéfice étant liée à la prévention de cancers contro-latéraux. Dans cette population forcément sélectionnée pour une bonne tolérance préalable (les autres ayant peu de chances d'avoir été enrôlées !), il n'y avait pas de différences significatives en termes de qualité de vie sur la plupart des indicateurs, mais on notait une incidence d'événements fracturaires plus élevée dans le bras létrozole (14 % versus 9 %, $p = 0,001$). La prolongation de l'hormonothérapie par IA au-delà de 5 ans, chez des patientes qui tolèrent bien ce traitement, est donc une option utilisable dans la pratique de routine. Cependant, les bénéfices modestes et les effets délétères possibles sur la santé osseuse incitent à l'évaluation individuelle au cas par cas des rapports bénéfices/risques de cette décision, notamment en fonction des facteurs pronostiques initiaux.

Quels sont les changements attendus en 2017 ? Dans le domaine des cancers métastatiques RH+/HER2-, l'arrivée des inhibiteurs de CDK4/6 pourrait bousculer les stratégies de traitements dans ce sous-groupe majoritaire de cancers du sein. Après PALOMA-3, qui montrait une amélioration de la survie sans progression pour l'association fulvestrant-palbociclib versus fulvestrant-placebo, chez les patientes résistantes à une hormonothérapie préalable [38], l'étude PALOMA-2 a enrôlé 666 patientes post-ménopausiques, cette fois non pré-traitées pour leur maladie métastatique et non résistantes aux IA, et comparait létrozole-palbociclib versus létrozole-placebo [39]. Présentée au congrès de l'ASCO 2016, elle a retrouvé un allongement majeur de la survie sans progression qui passe de 14 mois dans le groupe témoin à 24,8 mois pour l'association (HR = 0,58 [0,46–0,72], $p < 0,000001$). La tolérance de l'association est correcte, essentiellement marquée par une toxicité hématologique (56 % de neutropénie de grade 3) rarement compliquée (2,5 % de neutropénie fébrile). En situation d'hormonosensibilité, des résultats similaires ont également été retrouvés pour l'association du létrozole à un autre inhibiteur de CDK4/6, le ribociclib, dans l'étude de phase 3 MONALEESA-2 [40]. Dans les 3 études citées, les données de survie globale ne sont pas suffisamment matures mais le palbociclib est déjà enregistré aux États-Unis et l'agence européenne lui a également donné un avis favorable, tandis que le ribociclib a reçu le label « innovation de rupture » qui permet un examen accéléré par la Food and Drug Administration. Il apparaît donc hautement probable qu'en 2017 l'association d'un inhibiteur du cycle cellulaire à l'hormonothérapie soit une option de choix à considérer dans les tumeurs RH+/HER2-, tant en première ligne thérapeutique qu'en situation d'hormonorésistance.

Cancers digestifs

Plusieurs communications durant cette année 2016 se sont attachées à rapporter les différences existant entre le pronostic

et la biologie des cancers du côlon droit et des cancers du côlon gauche. Ces tumeurs sont différentes de par leur origine embryologique, leur vascularisation, et les facteurs de risque associés à leur survenue. À partir d'une analyse poolée de 6 essais randomisés, Douillard et al. (données présentées à l'ESMO 2016, non publiées) ont montré que les patients avec cancer métastatique du côlon droit sont systématiquement associés à un pronostic plus péjoratif que les cancers métastatiques du côlon gauche. Les analyses selon la localisation tumorale ont le plus souvent été effectuées en considérant les cancers du côlon en amont de l'angle gauche comme des cancers du côlon droit et ceux en aval comme des cancers du côlon gauche. Toutes les analyses ont été réalisées chez les patients avec un cancer RAS non muté. Pour les cancers du côlon gauche, l'ajout d'un anticorps anti-EGFR améliore significativement la survie sans progression, la survie globale et le taux de réponse. Pour les cancers du côlon droit, le bénéfice de l'ajout d'un anticorps anti-EGFR semble moindre dans la plupart des études. Une notion qu'il convient donc d'intégrer dans l'analyse des études et de nos pratiques.

Concernant les évolutions attendues, les stratégies thérapeutiques d'inhibition des points de contrôle immunitaires semblent être sur le point de révolutionner la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancers avec instabilité génomique. Des patients préalablement traités pour un cancer colorectal métastatique (CCRM), soit *deficient mismatch repair* (dMMR) ou *proficient mismatch repair* (pMMR) ont été traités par pembrolizumab (anticorps monoclonal anti-PD-1). L'étude de phase II a montré une efficacité majeure chez les patients avec des CCRM dMMR. Le taux de réponse dans la cohorte dMMR ($n = 28$) est de 50 % contre 0 % dans la cohorte pMMR ($n = 25$). Les médianes de survie sans progression et de survie globale ne sont toujours pas atteintes dans la cohorte dMMR, contre respectivement 2,4 mois (HR = 0,135 ; IC 95 0,043–0,191 ; $p < 0,0001$) et 6 mois dans la cohorte pMMR (HR = 0,247 ; IC 95 0,117–0,589 ; $p = 0,001$) [41,42]. D'autres inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont également en cours d'évaluation pour les CCRM dMMR. Ainsi, le nivolumab (anticorps monoclonal anti-PD-1) a été évalué seul ou en association à l'ipilimumab (anticorps anti-CTLA4). Des résultats préliminaires ont été rapportés au congrès annuel 2016 de l'ASCO [43]. De la même manière que pour le pembrolizumab, les résultats sont décevants pour les patients de la cohorte pMMR avec une seule réponse tumorale et une survie sans progression médiane de 2,26 mois ($n = 20$). La cohorte dMMR a inclus 100 patients : 70 patients ont reçu le nivolumab seul à 3 mg/kg et 30 patients ont été traités par nivolumab 3 mg/kg associé à ipilimumab 1 mg/kg pour 4 cycles ($j1 = j21$) puis nivolumab 3 mg/kg seul tous les 15 jours jusqu'à progression. Le taux de réponse objectif est respectivement de 25,5 % et 33,3 %, avec des réponses prolongées. La médiane de SSP est de 5,3 mois dans la cohorte traitée par nivolumab seul, et n'est pas atteinte dans le bras

combinant nivolumab et ipilimumab. Ces premiers résultats, avec des patients contrôlés durablement par l'immunothérapie, incitent à poursuivre le développement de ces thérapeutiques dans le cadre des tumeurs dMMR, colorectales ou autres.

Un mot pour les cancers digestifs hors tumeurs colorectales pour attirer l'attention sur la prise en charge adjuvante des adénocarcinomes du pancréas. L'étude de phase III européenne ESPAC-4 a comparé en situation adjuvante, un bras gemcitabine standard à une combinaison gemcitabine et capécitabine pendant 6 mois [44]. Cette étude rapportée à l'ASCO est positive sur son critère de jugement principal, avec un bénéfice de survie globale statistiquement significatif (HR = 0,82 ; IC 95 % : 0,68–0,98 ; $p = 0,03$). Il s'agit de données non encore publiées et les résultats de survie sans récurrence n'ont pas été présentés. Cette étude ouvre la porte à un nouveau standard en situation adjuvante dans le cancer du pancréas avec la combinaison gemcitabine et capécitabine mais il est prudent d'attendre la publication définitive pour que ce traitement devienne le nouveau standard dans cette indication.

Gynécologie

En 2016, la question de l'usage du paclitaxel hebdomadaire dans les cancers de l'ovaire a été reposée et c'est finalement ce résultat bien éloigné des questions de médecine de précision, de thérapies moléculaires ciblées ou d'immunothérapie qui peut être retenu parmi les données importantes de l'année. Cette problématique peut en effet servir à illustrer une question plus large : faut-il changer les pratiques à la lumière des résultats d'un seul essai, fut-il de phase 3, méthodologiquement propre, bien construit et bien conduit ? Dans le cas du paclitaxel hebdomadaire pour les cancers de l'ovaire, le premier épisode est issu de l'étude du *Japanese Gynecologic Oncologic Group* (JGOG) qui avait permis de mettre en évidence un bénéfice en survie sans progression puis en survie globale avec un schéma carboplatine toutes les 3 semaines avec paclitaxel hebdomadaire en continu (schéma dit dose dense) [45,46]. Une étude italienne avait ultérieurement montré l'intérêt d'un schéma tout hebdomadaire (paclitaxel et carboplatine) tandis que la pharmacologie du paclitaxel ainsi que des résultats pour les cancers du sein ou les cancers bronchiques non à petites cellules plaident pour l'approche hebdomadaire. Une étude confirmatoire du schéma du JGOG restait cependant utile afin notamment d'écarter un possible biais pharmacogénomique dans un essai conduit sur une population japonaise. Cette étude a été publiée en février dans le *New England Journal of Medicine* (GOG-0262) et ne confirme clairement pas les conclusions initiales puisque le bénéfice en survie n'est pas retrouvé [47]. Marche arrière toute ? C'est une conclusion évidemment possible mais l'analyse plus précise de l'étude GOG-0262 peut conduire à certaines nuances. Il est intéressant de noter que dans cet essai, l'ajout du bévazumab était autorisé et non protocolisé. En pratique, 84 % des patientes ont reçu l'anticorps anti-VEGF avec la chimiothérapie,

ce qui est au passage une information intéressante sur les pratiques aux États-Unis. Une analyse de sous-groupes, certes non planifiée, montre qu'il n'y a pas de bénéfice au schéma paclitaxel hebdomadaire par rapport à celui toutes les 3 semaines chez les patientes qui ont reçu du bévaccizumab mais que le bénéfice en survie globale reste significatif pour la chimiothérapie seule (HR 0,62 [IC 95 % : 0,40-0,95]). La conception de l'étude ne permet pas de tirer de conclusion définitive sur l'impact respectif du bévaccizumab et du schéma paclitaxel hebdomadaire mais ces résultats soulèvent deux hypothèses :

- le bévaccizumab « efface » l'apport du paclitaxel hebdomadaire. Une activité anti-angiogénique a en effet pu être attribuée au schéma dose dense (action de type « vascular disrupting effect ») [48-50] et l'ajout du bévaccizumab pourrait rendre cette action inutile ;
- la dose intensité de chimiothérapie n'a pas été identique entre les patientes selon qu'elles ont ou non reçu du bévaccizumab. Les auteurs ne sont malheureusement pas précis sur ce point, rapportant les toxicités différentielles entre les schémas hebdomadaires et par 3 semaines mais pas selon l'administration ou non du bévaccizumab.

Il reste donc des points à préciser pour clarifier les meilleures pratiques : schéma toutes les 3 semaines en cas d'utilisation du bévaccizumab et schéma hebdomadaire en cas de chimiothérapie seule ? L'impact est important sur le plan financier et organisationnel, la première option étant indiscutablement la plus coûteuse en termes de médicaments mais la seconde mobilisant de fait 3 fois plus de ressources d'hospitalisation de jour.

S'il s'agit maintenant d'identifier un résultat de 2016 qui pourrait avoir un impact prochain sur nos pratiques, retenons à nouveau une étude présentée au dernier congrès de l'ESMO, congrès décidément riche ! Il s'agit de l'essai de phase 3 du niraparib, inhibiteur de PARP, proposé en maintenance après chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en récurrence platine sensible [51]. Le développement est proche de celui de l'olaparib, le grand frère de la classe qui est entrée dans les pratiques en cas de mutation BRCA germinale ou tumorale [52]. Dans l'étude évaluant le niraparib, les sous-groupes ont été considérés de façon différente : les patientes porteuses d'une mutation germinale de BRCA ont été distinguées de celles sans mutation germinale (respectivement 201 et 345 patientes, randomisation 2:1 entre niraparib et placebo) puis ces dernières ont été considérées en analyse de sous-groupes non seulement en fonction d'une altération intratumorale de BRCA mais aussi selon la présence ou non d'un déficit intratumoral de la recombinaison homologue, quel qu'en soit le mécanisme (test myChoice HRD de Myriad Genetics). L'objectif principal était la survie sans progression et les résultats s'avèrent significatifs dans l'ensemble des groupes :

- patientes avec mutation germinale de BRCA ($n = 201$) : 21 mois contre 5,5 mois sous placebo (HR 0,27 [IC95 % 0,17-0,41]) ;

- patientes sans mutation germinale de BRCA ($n = 345$) : 9,3 mois contre 3,9 mois sous placebo (HR 0,45 [IC95 % 0,34-0,61]) :
 - dont patientes avec déficit de la recombinaison homologue ($n = 162$) : HR 0,38 [0,24-0,59],
 - et patientes sans déficit de la recombinaison homologue ($n = 183$) : HR 0,58 [0,36-0,92].

Une première interprétation sera qu'il est scientifiquement concevable de retenir que le niraparib est un traitement actif dans tous les cas considérés ici. L'ampleur du bénéfice devra toutefois être prise en compte, les résultats étant certes positifs mais d'ampleur moindre pour les patientes sans déficit prouvé de la recombinaison homologue (survie médiane sans progression de 6,9 vs 3,8 mois sous placebo), au prix d'une toxicité hématologique modeste mais présente. Il n'est pas certain que ces résultats conduisent à une autorisation (et à un remboursement !) en maintenance pour tous les cancers de l'ovaire platine sensible en rechute mais il reste logique d'imaginer un élargissement progressif des indications d'inhibiteurs de PARP au-delà des mutations de BRCA. Mais sans oublier qu'il s'agit à ce jour de résultats en survie sans progression et que tout comme pour l'olaparib, il sera potentiellement difficile de mettre en évidence un impact en survie globale [53].

Urologie

Nous avons eu l'occasion de discuter fin 2016 des résultats de l'essai ProtecT qui peut être considéré comme un bel exemple de résultats confortant les pratiques puisque validant « macroscopiquement » les différentes stratégies de prise en charge des cancers de la prostate localisés chirurgie/radiothérapie/surveillance active [54-56]. L'analyse du détail des résultats peut cependant mettre en évidence des niveaux d'interprétation différents, notamment en ce qui concerne la place de la surveillance active dont la légitimité est validée sur la survie globale à 10 ans mais qui reste une approche associée à un risque plus grand de récurrence métastatique. Parallèlement, chirurgie et radiothérapie peuvent revendiquer des progrès permettant d'envisager une amélioration de l'efficacité et/ou une diminution de la toxicité (chirurgie robotique, schémas hypofractionnés, optimisation des associations radiohormonothérapie).

Parmi les autres résultats importants de l'année qui pourront avoir un impact prochain sur les pratiques, l'émergence de l'immunothérapie pour le traitement des cancers urothéliaux avancés est indiscutablement associée à une attente forte, les résultats probants ayant été pour le moins rares dans ce domaine ces dernières années [57]. Il reste toutefois à suivre le chemin réglementaire jusqu'à la mise à disposition en pratique clinique. Ce chemin est justement en train de se finaliser pour trois molécules dont l'arrivée devrait questionner en 2017 nos stratégies de prise en charge des cancers du rein en deuxième ligne. Il s'agit du nivolumab (anticorps anti-PD1), du cabozantinib (inhibiteur de MET et VEGFR) et du

lenvatinib (inhibiteur de VEGFR, FGFR, PDGFR α , RET et c-kit). Ces trois molécules avancent avec une synchronisation remarquable : publications des études en novembre 2015 [58-60], autorisations européennes de mises sur le marché en février 2016 pour le nivolumab et en septembre 2016 pour le cabozantinib tandis que le lenvatinib a reçu un avis favorable en Europe du CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) pour l'association avec l'évérolimus en juillet 2016. Ces développements synchrones en deuxième ligne de cancer du rein impliquent donc évidemment une absence de comparaison directe. Et il est important de préciser qu'aucun biomarqueur n'est validé pour sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de l'un ou l'autre de ces agents. Il reste maintenant à franchir les étapes réglementaires en France pour définir les modalités d'accès et de remboursement mais nous pouvons déjà anticiper d'importantes discussions sur les meilleures stratégies. Il s'agira de tenir compte des données d'efficacité, des profils de toxicités, des modalités d'administration (monothérapie ou association, voie orale ou parentérale) mais aussi évidemment des questions de prise en charge.

Sarcomes

Dans le domaine des sarcomes et tumeurs conjonctives, deux faits marquants sont à retenir : d'une part les premiers résultats de la mise en place des réseaux de prise en charge des sarcomes à l'échelle nationale (NetSarc et RRePS) et d'autre part les résultats de l'essai EuroEwing, qui pose la question de l'intensification thérapeutique pour les tumeurs d'Ewing.

Les réseaux labellisés par l'Institut National du Cancer (INCa) permettant la prise en charge des sarcomes, comprennent RRePS (Réseau de relecture en pathologie des sarcomes, piloté par le Pr J.-M. Coindre, institut Bergonié à Bordeaux) et NetSarc (Réseau de prise en charge clinique des sarcomes de l'adulte, piloté par le Pr J.-Y. Blay, centre Léon-Bérard à Lyon ; site <https://rrps.sarcomabcb.org/>). RRePS est en charge de secondes opinions en cas de suspicion de sarcomes et met à disposition des tests confirmatoires de biologie moléculaire. NetSarc est en charge de la structuration de la prise en charge des patients, avec notamment des réunions de concertation pluridisciplinaire dédiées. Ces deux réseaux partagent une base de données commune, qui intègre au 14/10/2016 les données de 30 800 patients, pris en charge depuis 2009, permettant ainsi des analyses en « vie réelle » [61]. Deux analyses issues de cette base ont été communiquées en 2016. Un premier article s'est intéressé aux tumeurs desmoïdes [62]. La mise en place de ces réseaux a permis d'observer sur 4 ans une augmentation du nombre de cas confirmés (173 versus 273 par an), une augmentation du nombre de cas diagnostiqués par micro-biopsie plutôt qu'après chirurgie (30,6 versus 40,7 %) et un maintien des capacités du réseau à fournir une analyse moléculaire confirmatoire (recherche de mutations de l'exon 3 de la bêta-caténine ; 87,8 versus 94,1 %). D'un point de vue

clinique, le pourcentage de patients pris en charge au moins en partie au sein des sites cliniques NetSarc a augmenté constamment de 36,9 à 49,5 %. Le délai médian entre diagnostic initial et prise en charge dans un centre NetSarc a diminué de manière drastique (440 versus 67 jours). Ces résultats illustrent l'effet net de la mise en place des réseaux sur l'organisation de la prise en charge de pathologies aussi rares. L'autre étude issue de cette base de données a été présentée à l'ESMO 2016 par le Pr J.-Y. Blay [63]. Lors de cette communication orale, l'impact de l'avis des « RCP du réseau NetSarc » a été mesuré à travers le devenir de 13 598 patients atteints de sarcomes des tissus mous, pris en charge après 2009. Le pourcentage de patients dont le dossier a été discuté au sein de RCP NetSarc avant tout geste chirurgical à prétention curative est passé de 30,3 % à 41,6 % entre 2010 et 2015. Les patients dont le dossier a été discuté en RCP NetSarc avant toute chirurgie à prétention curative ont un bilan diagnostique plus souvent conforme aux référentiels : bilan d'imagerie adéquate (87,9 versus 67,8 %) et biopsie préalable (87,0 versus 55,0 %). Ces patients présentent aussi plus souvent des facteurs de mauvais pronostic : taux plus élevé de métastases au diagnostic, tumeurs plus volumineuses, tumeurs plus profondes et grades plus élevés. Néanmoins, la qualité de la chirurgie est meilleure si le dossier est discuté en RCP NetSarc avant tout geste à prétention curative (exérèse R0 dans 53,0 % des cas versus 34,2 %). Enfin, la présentation du dossier en RCP NetSarc est associée une baisse significative de la rechute locale dans un modèle multivarié.

Ces deux études illustrent l'importance de la mise en place de ces réseaux labellisés dont on commence à mesurer l'impact en termes résultat clinique.

L'étude EuroEwing est un large essai international, complexe avec plusieurs strates, parfois randomisées. Les résultats de deux strates ont été révélés lors de l'ASCO 2016 et répondent à la question de l'intensification thérapeutique pour ces tumeurs agressives [64,65]. Ces résultats étaient très attendus, d'autant plus que nous savions depuis quelques années que l'intensification n'apporte pas de bénéfice aux patients atteints de sarcomes des tissus mous métastatiques [66]. Dans une première communication, la question de l'intensification thérapeutique (chimiothérapie haute dose par busulfan/melphalan avec autogreffe de cellules souches périphériques) a été explorée pour les tumeurs d'Ewing localisées, mais de mauvais pronostic (volume initial de plus de 200 mL ; plus de 10 % de cellules résiduelles sur la pièce opératoire après 6 cures d'induction selon le protocole VIDE). Dans le bras « chimiothérapie adjuvante standard » (7 cures de VAI), la survie sans événement à 3 ans était de 55 % versus 67 % après intensification ($p = 0,007$) ; les taux de survie globale à 3 ans étaient respectivement de 70 et 79 % ($p = 0,019$) [64]. La seconde communication portait sur les tumeurs d'Ewing avec métastases pulmonaires d'emblée. Après 6 cures d'induction par VIDE, les patients étaient randomisés entre 7 cycles de

VAI et radiothérapie pulmonaire versus intensification thérapeutique. Il n'y avait pas de différence en termes de survie sans événement à 3 ans (51 versus 55 %, $p = 0,24$) et taux de survie globale à 3 ans (68 versus 68 %, $p = 0,80$) [65]. Cet essai a été très discuté car le nombre de sujets nécessaires n'était pas atteint pour permettre l'analyse telle qu'initialement prévue. Seuls 50 % des patients qui auraient pu être randomisés l'ont été. Toutefois, cet essai démontre l'intérêt de l'intensification pour les tumeurs d'Ewing localisées de mauvais pronostic. Il s'agit donc d'une des rares tumeurs solides pour lesquelles l'intensification a encore sa place [67].

Mélanome

Dans le domaine des mélanomes, rappelons ici la publication en septembre dernier dans le *Bulletin du Cancer* de l'actualisation des recommandations françaises de prise en charge des mélanomes de stade I à III [68] tandis que le mélanome métastatique a continué en 2016 à représenter un modèle de développement des nouvelles thérapeutiques avec à nouveau d'importantes publications interrogeant les stratégies de traitement (traitements combinés ou séquentiels ?), de nouvelles indications ou les mécanismes de résistance à l'immunothérapie [69].

Parmi ces résultats, il est raisonnable de retenir que ce qui a pu changer dans les pratiques en cours d'année est l'arrivée effective des combinaisons d'inhibiteurs de BRAF et de MEK. Les autorisations européennes et les ATU avaient précédé mais c'est cette année que les modalités de remboursement ont été finalisées permettant la diffusion en pratique de ces combinaisons en première ligne pour les mélanomes non résecables ou métastatiques porteurs d'une mutation BRAF V600 :

- combinaison tramétinib et dabrafénib (avis du 20 janvier 2016) ;
- combinaison cobimétinib et vémurafénib (avis du 16 mars 2016).

Il existe donc à nouveau plusieurs options thérapeutiques pour le traitement des mélanomes de stades avancés (ce qui devient une étonnante habitude) [70]. Et à nouveau des développements qui servent de modèle pour d'autres localisations comme en l'occurrence les cancers bronchiques non à petites cellules avec la combinaison tramétinib et dabrafénib [71].

Quelles modifications attendues pour 2017 ? Il est en tout cas raisonnable de penser que l'option d'une immunothérapie adjuvante pour les mélanomes va être largement discutée durant l'année à venir. Discutée comme une preuve de concept de l'impact significatif d'une immunothérapie en situation adjuvante et discutée pour établir s'il est légitime de passer en pratique clinique. Au centre des futures débats, les résultats de l'essai de phase 3 conduit après chirurgie d'un mélanome de stade III et ayant randomisé ipilimumab versus placebo. Cette étude, elle aussi présentée durant le congrès de l'ESMO et

publiée simultanément dans le *New England Journal of Medicine*, montre non seulement un bénéfice en survie sans progression mais aussi en survie globale à 5 ans (65,4 % versus 54,4 % ; HR 0,72 [IC 95 % : 0,58–0,88] ; $p = 0,001$) [72]. Un résultat important mais qui pose déjà la question de la toxicité, notable, voire même potentiellement létale, et de la meilleure molécule à considérer (place des anticorps anti-PD1 plutôt que de l'anticorps anti-CTLA4 ?).

Une réflexion générale en guise de conclusion

Enchaînons pour conclure cet article sur une problématique importante qui découle également des résultats qui viennent d'être présentés concernant la prise en charge des mélanomes : il s'agit bien évidemment de la question du coût des traitements et des modalités de leur remboursement. Le traitement par deux nouvelles thérapies combinées pourra paraître soutenable par un système de santé si on considère la population cible relativement restreinte que sont les mélanomes non résecables ou métastatiques BRAF mutés mais la situation se complique lorsqu'il s'agit de considérer des traitements onéreux en situation adjuvante. Et pour remonter dans le fil de cette synthèse de l'année, les interrogations s'accroissent quand il est question de pathologies plus fréquentes que sont notamment les cancers du sein hormonosensibles ou les cancers bronchiques non à petites cellules. Ces problématiques de coût ne manqueront pas à coup sûr d'être largement discutées en 2017. Et n'oublions pas que ce qui a changé nos pratiques en 2016, ce ne sont pas uniquement des résultats d'études cliniques et de nouvelles molécules. Ce sont aussi des discussions sur le prix de l'innovation et sur les modalités de remboursement des traitements onéreux, conduisant notamment à des modifications importantes non pas d'autorisations de mise sur le marché mais de prise en charge financière pour certaines molécules dans certaines indications.

Les débats auront été vifs [73,74]. Tâchons de garder à l'esprit dans nos discussions l'intérêt des patients et des patientes mais aussi la pérennité de notre modèle de solidarité nationale. Il peut être utile à cette occasion de signaler qu'une étude publiée dans le *Lancet* a souligné l'impact négatif sur la mortalité par cancer suite à la crise économique de 2008, impact significatif à la fois dans les pays émergents et à haut niveau économique mais largement amorti dans les pays ayant un système de protection sociale [75].

Déclaration de liens d'intérêts : TA : honoraires de MSD et BMS, consultant pour Roche.

AG : Invitation à des congrès Novartis, Pfizer.

MW : activités de conseils: Boehringer Ingelheim, BMS, Merck, Roche, Lilly / Cours, formation: Lilly, Astra Zeneca, Novartis / Congrès: MSD, Roche, Boehringer Ingelheim.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Magné N, Massard C, Bay JO, André T, Blay JY, Gonçalves A, et al. L'année 2015 à travers le regard du Comité de rédaction du *Bulletin du cancer*. *Bull Cancer* 2016;103(1):3-17.
- [2] Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375:1044-53.
- [3] Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101-10.
- [4] Topp MS, Gökbuğut N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:57-66.
- [5] Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:1207-19.
- [6] Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1551-60.
- [7] Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754-66.
- [8] Dougé A, Ravinet A, Bay JO, Tournilhac O, Guéze R, Lemal R, et al. [Rationnel et modalités de prescription de l'ibrutinib dans les hémopathies lymphoïdes B]. *Bull Cancer* 2016;103:127-37.
- [9] Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015;372:1430-40.
- [10] Soret J, Kiladjian JJ. Place du ruxolitinib dans la stratégie thérapeutique des syndromes myéloprolifératifs. *Bull Cancer* 2016;103(6 Suppl. 1):S29-38.
- [11] Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:311-22.
- [12] Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:768-78.
- [13] Minard-Colin V, Auperin A, Pilon M, Burke A, Anderson JR, Barkauskas DA, et al. Results of the randomized Intergroup trial Inter-B-NHL Ritux 2010 for children and adolescents with high-risk B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and mature acute leukemia (B-AL): evaluation of rituximab (R) efficacy in addition to standard LMB chemotherapy (CT) regimen. *J Clin Oncol* 2016;34 [suppl.; abstr 10507] ASCO 2016.
- [14] Minard-Colin V, Brugière L, Reiter A, Cairo MS, Gross TG, Woessmann W, et al. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: progress through effective collaboration. Current knowledge, and challenges ahead. *J Clin Oncol* 2015;33(27):2963-74.
- [15] Klingebiel T, Boos J, Beske F, Hallmen E, Int-Veen C, Dantonello T, et al. Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy: report of the HD CWS-96 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(4):739-45.
- [16] Bisogno G, De Salvo GL, Bergeron C, Carli M, Ferrari A, Jenney M, et al. The role of doxorubicin in the treatment of rhabdomyosarcoma: preliminary results from the EPSSG RMS2005 randomized trial. In: 46th congress of the International Society of Paediatric Oncology SIOP, 22-26 October, 2014, Toronto, Canada. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:S133-4 [Abstract].
- [17] Bergeron C, Thiesse P, Rey A, Orbach D, Boutard P, Thomas C, et al. Revisiting the role of doxorubicin in the treatment of rhabdomyosarcoma: an up-front window study in newly diagnosed children with high-risk metastatic disease. *Eur J Cancer* 2008;44(3):427-31.
- [18] Shah BK, Bista A, Sharma S. Survival trends in elderly patients with glioblastoma in the United States: a population-based study. *Anticancer Res* 2016;36(9):4883-6.
- [19] Putz F, Putz T, Goerig N, Knippen S, Gryc T, Eyüpoglu I, et al. Improved survival for elderly married glioblastoma patients: better treatment delivery, less toxicity, and fewer disease complications. *Strahlenther Onkol* 2016;192(11):797-805.
- [20] Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1583-8.
- [21] Nourallah B, Digpal R, Jena R, Watts C. Irradiating the subventricular zone in glioblastoma patients: is there a case for a clinical trial? *Clin Oncol* 2016 [pii: S0936-6555(16)30288-6].
- [22] Khalifa J, Tensaouti F, Chaltiel L, Lotterie JA, Catalaa I, Sunyach MP, et al. Identification of a candidate biomarker from perfusion MRI to anticipate glioblastoma progression after chemoradiation. *Eur Radiol* 2016;26(11):4194-203.
- [23] Feuvret L, Antoni D, Biau J, Truc G, Noël G, Mazon JJ. Guidelines for the radiotherapy of gliomas. *Cancer Radiother* 2016;20 Suppl.:S69-79.
- [24] Thariat J, Hamoir M, Garrel R, Cosmidis A, Dassonville JO, Righini CA, et al. Management of the neck in the setting of definitive chemoradiation: is there a consensus? A GET-TEC study. *Ann Surg Oncol* 2012;19(7):2311-9.
- [25] Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, Rahman JK, Robinson M, Hartley AG, et al. PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2016;374(15):1444-54.
- [26] Hamoir M, Ferlito A, Schmitz S, Hanin FX, Thariat J, Weyand B, et al. The role of neck dissection in the setting of chemoradiation therapy for head and neck squamous cell carcinoma with advanced neck disease. *Oral Oncol* 2012;48(3):203-10.
- [27] Huang SH, O'Sullivan B, Xu W, Zhao H, Chen DD, Ringash J, et al. Temporal nodal regression and regional control after primary radiation therapy for N2-N3 head-and-neck cancer stratified by HPV status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(5):1078-85.
- [28] Cheng Q, Roelofs E, Ramaekers BL, Eekers D, van Soest J, Lustberg T, et al. Development and evaluation of an online three-level proton vs photon decision support prototype for head and neck cancer - Comparison of dose, toxicity and cost-effectiveness. *Radiother Oncol* 2016;118(2):281-5.
- [29] Giroux Leprieur E, Cortot AB, Cadranet J, Wislez M. Osimertinib (Tagrisso®) : activité, indication et modalités d'utilisation dans les cancers bronchiques non à petites cellules. *Bull Cancer* 2016;103(10):815-21.
- [30] Moro-Sibilot D, Ferrer L, Levra MG, Toffart AC. Nivolumab dans le traitement des CBNPC. *Bull Cancer* 2016;103(6 Suppl. 1):S12-5.
- [31] Giroux Leprieur E, Wislez M. Crizotinib : enfin l'AMM en 1^{re} ligne des cancers bronchiques non à petites cellules de stade avancé ALK+. *Bull Cancer* 2016;103(2):125-6.
- [32] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016 [Epub ahead of print].
- [33] Socinski M, et al. CheckMate 026: a phase 3 trial of nivolumab vs investigator's choice (IC) of platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) as first-line therapy for stage IV/recurrent programmed death ligand 1 (PD-L1) - positive NSCLC. In: Congrès ESMO; 2016 [Abs. #LBA7].
- [34] Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, nonsquamous non-small-cell lung cancer: a randomized, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)

- 30498-3 [pii:S1470-2045(16)30498-3. Epub ahead of print].
- [35] Barlési F, et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. In: Congrès ESMO; 2016 [Abs.#LBA44].
- [36] Saltel-Fulero A, Donnadiou A, Leman-Detours S, Cottu P. Nouvelles options en hormonothérapie adjuvante des cancers du sein. *Bull Cancer (Paris)* 2016;103:104-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.10.011>.
- [37] Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-802.
- [38] Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:425-39. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0).
- [39] Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones SE, Im S-A, Gelmon KA, et al. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer (ABC). *ASCO Meet Abstr* 2016;34:507.
- [40] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for hr-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1609709>.
- [41] Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-20.
- [42] Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. Programmed death-1 blockade in mismatch repair deficient colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016;34 [suppl.; abstr 103].
- [43] Overman MJ, Kopetz S, Lonardi S, McDermott R, Leone F, Leach J, et al. Nivolumab ± ipilimumab treatment (Tx) efficacy, safety, and biomarkers in patients (Pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): results from the CheckMate-142 study. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl. 6) [abstract 479P].
- [44] Neoptolemos JP, Palmer D, Ghaneh P, Valle JW, Cunningham D, Wadsley J, et al. ESPAC-4: a multicenter, international, open label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP), versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34(15 suppl.) [abstract 4006].
- [45] Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9698):1331-8.
- [46] Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013;14(10):1020-6.
- [47] Chan JK, Brady MF, Penson RT, et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;374:738-48.
- [48] Hata K, Osaki M, Dhar DK, Nakayama K, Fujiwaki R, Ito H, et al. Evaluation of the antiangiogenic effect of taxol in a human epithelial ovarian carcinoma cell line. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;53(1):68-74.
- [49] Jiang H, Tao W, Zhang M, Pan S, Kanwar JR, Sun X. Low-dose metronomic paclitaxel chemotherapy suppresses breast tumors and metastases in mice. *Cancer Invest* 2010;28(1):74-84.
- [50] Bocci G, Di Paolo A, Danesi R. The pharmacological bases of the antiangiogenic activity of paclitaxel. *Angiogenesis* 2013;16(3):481-92.
- [51] Pujade-Lauraine É, Combe P. Olaparib dans les cancers de l'ovaire avec mutation BRCA. *Bull Cancer* 2015;102(6 Suppl. 1):S82-4.
- [52] Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016 [Epub ahead of print].
- [53] Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30376-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30376-X) [pii:S1470-2045(16)30376-X. Epub ahead of print].
- [54] Vignot S, Bay JO, Massard C, Thariat J, Comité de rédaction. Cancer de la prostate localisé : les positions se renforcent... avant de rebattre les cartes. *Bull Cancer* 2016;103(10):809-10.
- [55] Mazon JJ. Cancer de la prostate: to treat or not to treat. *Bull Cancer* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.10.021>.
- [56] Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1415-24.
- [57] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10031):1909-20.
- [58] Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473-82.
- [59] Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814-23.
- [60] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803-13.
- [61] Toulmonde M, Ducimetière F, Jouhet V, Gaudin T, Malfilatre A, Laizet Y, et al. Les gardes bases de données nationales et les études dans la vraie vie : l'exemple des sarcomes en France. *Bull Cancer* 2016;103(6 Suppl. 1):S71-5.
- [62] Penel N, Coindre JM, Bonvalot S, Italiano A, Neuville A, Le Cesne A, et al. Management of desmoid tumours: a nationwide survey of labeled reference networks in France. *Eur J Cancer* 2016;58:90-6.
- [63] Blay JY, Le Cesne A, Penel N, Bompas E, Chevreau C, Duffaud F, et al. The nationwide cohort of 26,883 patients with sarcomas treated in NETSARC reference network between 2010 and 2015 in France: major impact of multidisciplinary board presentation prior to 1st treatment. *Abstract* 13970. In: ESMO; 2016.
- [64] Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, Judson IR, Hawkins DS, Van Den Berg H, et al. Efficacy of busulfan-melphalan high dose chemotherapy consolidation (BuMel) in localized high-risk Ewing sarcoma (ES): results of Euro-EWING 99-R2 randomized trial (EE99R2Loc). *J Clin Oncol* 2016;34 [suppl; abstract 11000].
- [65] Dirksen U, Le Deley MC, Brennan B, Judson IR, Bernstein ML, Gorlick RG, et al. Efficacy of busulfan-melphalan high dose chemotherapy consolidation (BuMel) compared to conventional chemotherapy combined with lung irradiation in Ewing sarcoma (ES) with primary lung metastases: results of EURO-EWING 99-R2pulm randomized trial (EER2pul). *J Clin Oncol* 2016;34 [suppl; abstract 11001].
- [66] Bui-Nguyen B, Ray-Coquard I, Chevreau C, Penel N, Bay JO, Coindre JM, et al. High-dose chemotherapy consolidation for chemosensitive advanced soft tissue sarcoma patients: an open-label, randomized controlled trial. *Ann Oncol* 2012;23:777-84.
- [67] Selle F, Gligorov J, Soares DG, Lotz JP. High-dose chemotherapy as a strategy to overcome drug resistance in solid tumors. *Bull Cancer* 2016 [pii:S0007-4551(16)30189-8].
- [68] Guillot B, Dalac S, Denis M, Dupuy A, Emile JF, De La Fouchardière A, et al. Actualisation

- des recommandations de prise en charge du mélanome stade I à III. *Bull Cancer* 2016;103(9):743-52.
- [69] Rodrigues MJ. La quête des biomarqueurs de réponse à l'immunothérapie continue. *Bull Cancer* 2016;103(10):813-4.
- [70] Devji T, Levine O, Neupane B, Beyene J, Xie F. Systemic therapy for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Oncol* 2016. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4877> [Epub ahead of print].
- [71] Planchard D, Besse B, Groen HJ, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):984-93.
- [72] Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016 [Epub ahead of print].
- [73] Bay JO, L'Allemain G, Vignot S. Financement des agents anticancéreux coûteux : zone de turbulences. *Bull Cancer* 2016;103(4):313-4.
- [74] Gonçalves A, Maraninchi D, Marino P. Médicaments du cancer : quelles innovations et à quel prix ? *Bull Cancer* 2016;103(4):361-7.
- [75] Maruthappu M, Watkins J, Noor AM, Williams C, Ali R, Sullivan R, et al. Economic downturns, universal health coverage, and cancer mortality in high-income and middle-income countries, 1990-2010: a longitudinal analysis. *Lancet* 2016;388(10045):684-95.



La fréquence des cancers en 2016 et leur évolution

Laureen Ribassin-Majed, Gwénaél Le Teuff, Catherine Hill

Reçu le 18 octobre 2016
 Accepté le 10 novembre 2016
 Disponible sur internet le :
 19 décembre 2016

Université Paris-Sud, Institut Gustave-Roussy, Biostatistics and epidemiology, Inserm,
 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

Correspondance :

Catherine Hill, université Paris-Sud, Institut Gustave-Roussy, Biostatistics and
 epidemiology, Inserm, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France.
catherine.hill@gustaveroussy.fr

Mots clés

Cancer
 Épidémiologie
 Incidence
 Mortalité
 France
 Survie

Keywords

Cancer
 Epidemiology
 Incidence
 Mortality
 France
 Survival

Résumé

Nous présentons et discutons les données récentes sur la fréquence des cancers en France et sur la survie après diagnostic de cancer. Dans la population masculine, l'incidence des cancers de la prostate et des voies aérodigestives supérieures diminue très nettement, et l'incidence des autres cancers fréquents : du poumon et colorectal diminue aussi mais plus modestement ; la mortalité masculine diminue pour la plupart des cancers. Dans la population féminine, l'incidence du cancer du sein diminue nettement, l'incidence des cancers colorectaux et de l'utérus diminue moins nettement et l'incidence du cancer du poumon augmente très rapidement : la mortalité évolue de la même façon. La survie des cancers s'est améliorée en 16 ans mais certaines améliorations sont des artefacts induits par le surdiagnostic.

Summary

The frequency of cancer in France: Most recent data and trends

We present and discuss recent data on the frequency of cancer in France and on cancer survival. In the male population, the incidence of prostate and head and neck cancers diminishes rapidly and the incidence of the other common cancers: lung and colorectal diminishes less markedly; cancer mortality decreases for most sites. In the female population, the incidence of breast cancer diminishes rapidly, the incidence of colorectal and uterus cancers diminish less markedly and the incidence of lung cancer increases very fast: the mortality trends are similar. Cancer survival has improved in the last 16 years but some of the improvements are an artifact induced by overdiagnosis.

La population française pense que le risque de cancer augmente en France et que c'est en partie à cause de la pollution, notamment par les pesticides et les perturbateurs endocriniens.

Elle pense aussi que la survie après diagnostic a fait des progrès considérables et en déduit souvent que les bénéfices de la prévention ne sont pas importants. Pour que les cliniciens

sachent ce qui en est, nous présentons l'évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer dans la population française, ainsi que l'évolution de la survie après diagnostic de cancer. Nous discutons la cohérence de ces sources d'information. Nous montrons qu'il n'y a pas d'épidémie de cancers, et que les changements les plus grands sont dus aux changements de pratique diagnostique et aux changements de comportement vis-à-vis du tabac et de l'alcool.

Méthodes

Il y a deux indicateurs de la fréquence des cancers dans la population : le nombre de nouveaux cas ou incidence et le nombre de décès ou mortalité. En France, les données d'incidence sont estimées et disponibles de 1980 à 2012 [1] ; elles sont extrapolées à partir :

- des données des registres départementaux de cancer qui couvrent 20 % de la population ;
- des données de mortalité dans les départements couverts par ces registres et ;
- des données de mortalité dans l'ensemble du pays. Les données de mortalité nationales sont observées et disponibles de 1950 à 2013 [2].

Pour étudier les évolutions de l'incidence et de la mortalité par cancer dans la population, on élimine l'effet de l'accroissement de la population en calculant des taux pour 100 000, obtenus en divisant les nombres de cas ou de décès observé par l'effectif de la population ; on élimine de plus l'effet du vieillissement de la population en calculant des taux standardisés sur l'âge, obtenus en appliquant les taux par âges observés à une répartition standard de la population (population standard dite européenne, fournie par l'Organisation Mondiale de la Santé). Ces deux indicateurs s'étudient dans la population, le troisième indicateur : la survie des cancers s'étudie non pas dans la population mais parmi les cas incidents. Il fait le lien entre la mortalité et l'incidence : pour un cancer dont la survie est assez bonne, comme le cancer du sein, il y a beaucoup plus de cas que de décès, alors que pour un cancer dont la survie est très mauvaise comme le cancer du poumon, il y a presque autant de décès que de cas. Les données de survie des cas diagnostiqués entre 1989 et 2010 et suivis jusqu'au milieu de 2013 ont été étudiées par Cowppli-Bony et al. [3] qui présentent les variations en 16 ans (de 1989-1993 à 2005-2010) de la survie à 5 ans pour les principales localisations de cancer.

Fréquence des cancers dans la population masculine

Les cancers les plus fréquemment diagnostiqués chez les hommes sont : le cancer de la prostate, le cancer du poumon, le cancer colorectal et le cancer de la bouche, du pharynx, du larynx et de l'œsophage.

L'épidémie de cancer de la prostate due au dépistage de ce cancer par dosage du *prostate specific antigen* (PSA) chez les

hommes asymptomatiques a cessé d'augmenter, mais le nombre de cancer de la prostate (64 000 cas en 2005, 53 000 cas en 2009 et pas d'estimation plus récente) est encore beaucoup trop élevé. Une analyse récente d'un essai européen [4] montre qu'il y a entre 12 et 36 cas de surdiagnostic pour un décès par cancer de la prostate évité par le dépistage. On induit ainsi chez des milliers d'hommes, et sans aucun bénéfice pour eux, les séquelles sévères du traitement (la moitié des sujets traités sont impuissants et/ou incontinents) [5,6]. La recommandation officielle de ne pas pratiquer ce dépistage dans la population générale ne semble comprise, ni par la population qui le réclame, ni par les médecins qui continuent à le pratiquer.

L'épidémie de cancer du poumon commence à diminuer, et cette tendance va se poursuivre dans la mesure où la population masculine qui comptait plus de 70 % de fumeurs dans les années 1960 [7] en compte aujourd'hui 32 % [8].

La diminution spectaculaire du risque de cancers de la bouche, du pharynx, de l'œsophage et du larynx (figure 1) démontre l'efficacité de la baisse de consommation d'alcool. La population buvait 36 verres par adulte de 15 ans et plus par semaine en 1950, elle n'en boit plus que 18 ; ceci reste néanmoins largement au-dessus de la recommandation de ne pas dépasser 11 verres par semaine qui est le seuil au-delà duquel les effets nocifs l'emportent sur les effets bénéfiques [9].

La fréquence des diagnostics de cancer de la thyroïde augmente dans de très nombreux pays, et cette augmentation est due au changement des pratiques diagnostiques ; il est urgent de cesser de rechercher ce cancer systématiquement chez des sujets asymptomatiques [10].

Fréquence des cancers dans la population féminine

Les cancers les plus fréquemment diagnostiqués chez les femmes sont : le cancer du sein, le cancer colorectal, le cancer de l'utérus (col et corps) et le cancer du poumon (figure 2). L'épidémie de cancer du sein est expliquée : 1/par la pratique du dépistage, qui permet de détecter précocement des cancers, de les traiter et de sauver des femmes d'un décès par cancer, mais aussi de détecter des petits cancers, qui s'ils n'avaient pas été détectés, n'auraient causé aucun souci à ces femmes et, 2/peut être aussi par une réelle hausse du risque de cancer du sein, notamment en raison de l'augmentation de l'exposition à certains facteurs de risques, comme le surpoids et l'obésité ou des facteurs reproductifs (un âge plus tardif à la première grossesse par exemple). La perception qu'ont les femmes du bénéfice de la mammographie sur la réduction du risque de décès par cancer du sein est très différente du bénéfice réel de cette pratique de dépistage [11], et le risque de mourir d'un cancer du sein est en général très surestimé (figure 3).

L'incidence du cancer colorectal est à peu près stable alors que l'on observe les bénéfices du dépistage du cancer du col de l'utérus sur l'incidence. On observe une diminution de la

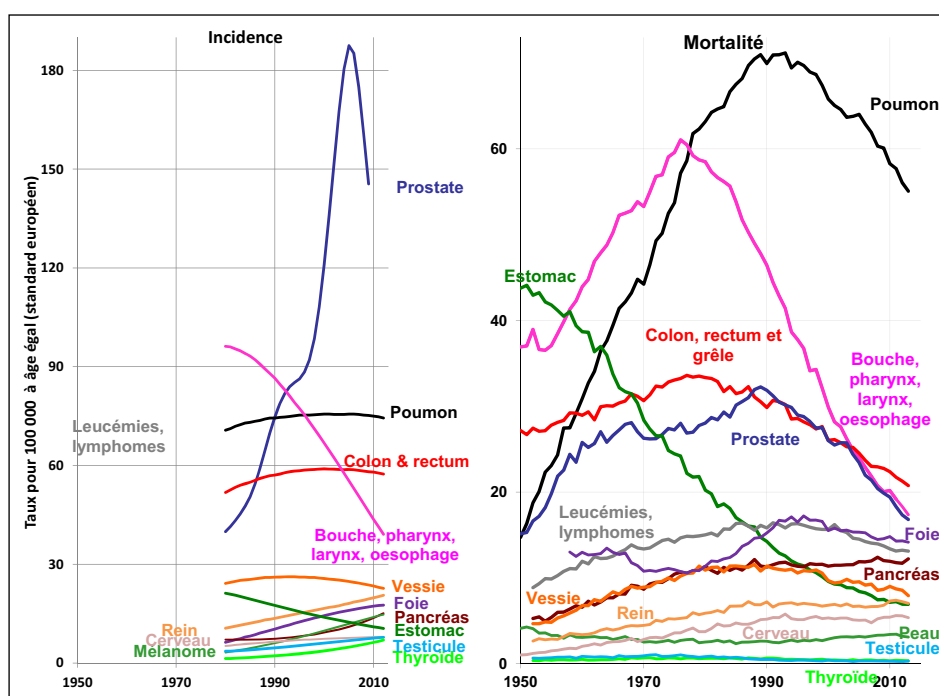


FIGURE 1

Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France chez les hommes

fréquence de ce cancer féminin même si cette évolution tend à se stabiliser, la couverture du dépistage n'étant pas suffisante. Les effets de la vaccination contre le papillomavirus humain, infection responsable du cancer du col de l'utérus, ne sont pas encore visibles.

Le cancer du poumon est de plus en plus fréquent chez les femmes, cette évolution inquiétante est liée à l'augmentation de la prévalence du tabagisme féminin, notamment pour la génération de femmes nées entre 1946 et 1955, et qui ont atteint l'âge où les effets du tabac sur le risque de cancer sont visibles.

Comparaison des évolutions de l'incidence et de la mortalité

La *figure 4* compare les évolutions de l'incidence estimée et de la mortalité observée. Les échelles verticales varient d'un graphe à l'autre et les graphes sont ordonnés par échelle décroissante.

Les deux cancers de loin les plus fréquents sont les cancers de la prostate et du sein, leur incidence diminue dans les années récentes et leur mortalité diminue depuis plus longtemps. Les cancers de la bouche, du pharynx, du larynx et de l'œsophage étaient extraordinairement fréquents dans la population masculine française dont la consommation d'alcool était une des plus élevées au monde. La baisse de cette consommation a entraîné une très importante diminution de l'incidence et de la

mortalité chez les hommes, mais ces cancers restent très fréquents. Chez les femmes, l'incidence augmente nettement mais pas la mortalité, ce qui n'est pas très compréhensible ; on a peine à penser que les diagnostics n'étaient pas faits. Pour le cancer du poumon, l'incidence diminue moins vite que la mortalité chez l'homme et augmente plus vite que la mortalité chez la femme. Pour le cancer du foie et de la prostate, les estimations de l'incidence ne sont pas compatibles avec les données de mortalité dans la mesure où le nombre de cas estimé est très inférieur au nombre de décès pour une partie de la période d'étude.

Pour certains cancers, comme les cancers de la prostate et de la thyroïde, mais aussi les cancers du testicule ou le mélanome, on observe une très importante augmentation de l'incidence, sans la moindre augmentation de la mortalité.

Évolution récente de la mortalité par localisation de cancer

Les *tableaux 1 et 2* présentent l'évolution récente de chaque localisation de cancer, estimée par le logiciel « joinpoint regression » [12]. Ce logiciel ajuste à chaque courbe des *figures 1 et 2b* des segments successifs joints les uns aux autres qui correspondent à des variations relatives constantes, et évalue la significativité statistique de ces variations. Ainsi, la mortalité par cancer du poumon chez l'homme baisse significativement de 1,2 % par an depuis 1992.

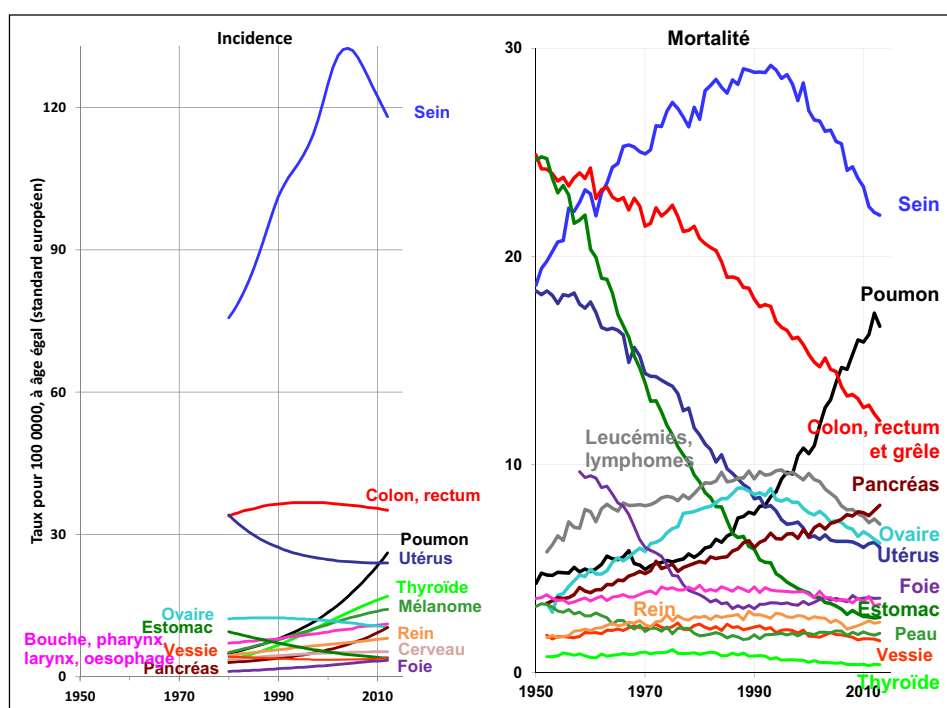


FIGURE 2

Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France chez les femmes. Attention, les échelles sont différentes à gauche et à droite

On voit sur ces tableaux que la mortalité diminue dans les années récentes pour la plupart des cancers. L'exception la plus importante est le cancer du poumon chez la femme dont la mortalité augmente de presque 4 % par an depuis près de 30 ans. La mortalité par cancer du rein et par cancer de l'endomètre augmente aussi, d'environ 2 % par an, et la mortalité par cancer du pancréas augmente d'environ 1 % chez la femme et moins nettement chez l'homme.

À l'opposé, on observe des diminutions de mortalité de plus de 4 % par an pour le cancer de la vésicule biliaire, pour les autres tumeurs solides qui incluent les cancers de localisation non ou mal précisée, et chez l'homme pour l'ensemble des cancers de la bouche, du pharynx, de l'œsophage et du larynx.

Variation de la survie après diagnostic de cancer

La figure 5 montre les variations de la survie après diagnostic, corrigée de la mortalité intercurrente par les autres causes (survie nette). C'est la survie du cancer de la prostate qui a le plus augmenté, mais ceci est essentiellement l'effet du surdiagnostic induit par la pratique abusive du dépistage : on détecte et traite beaucoup de cancers qui ne seraient jamais devenus symptomatiques et donc n'auraient jamais contribué à la mortalité par cancer de la prostate. La survie du cancer du col

de l'utérus a diminué entre 1991 et 2007, alors que l'incidence et la mortalité ont diminué assez parallèlement ; ceci pourrait indiquer que les cancers du col qui échappent au dépistage sont de plus en plus graves.

Discussion

Nous montrons qu'en dehors du cancer du poumon chez la femme, il n'y a pas vraiment d'épidémie de cancer en France. Les différents indicateurs ne fournissent pas les mêmes informations. Les données d'incidence sont estimées et dépendent du modèle utilisé. Elles sont estimées par un modèle qui aboutit à des données très lissées. Elles dépendent aussi beaucoup des pratiques diagnostiques.

En recherchant ces cancers trop systématiquement, des épidémies de cancers de la prostate et de la thyroïde ont été créées, identifiant un grand nombre de cancers qui seraient restés asymptomatiques durant toute la vie de la personne, transformant ainsi une personne en bonne santé en un malade exposé à des traitements alors inutiles et possiblement invalidants ; c'est ce qu'on appelle le surdiagnostic. Les essais qui ont étudié les effets indésirables des traitements du cancer de la prostate en comparant un groupe dépisté à un groupe non dépisté ont trouvé des risques d'impuissance et d'incontinence très élevés. Un essai récent a comparé trois attitudes thérapeutiques après

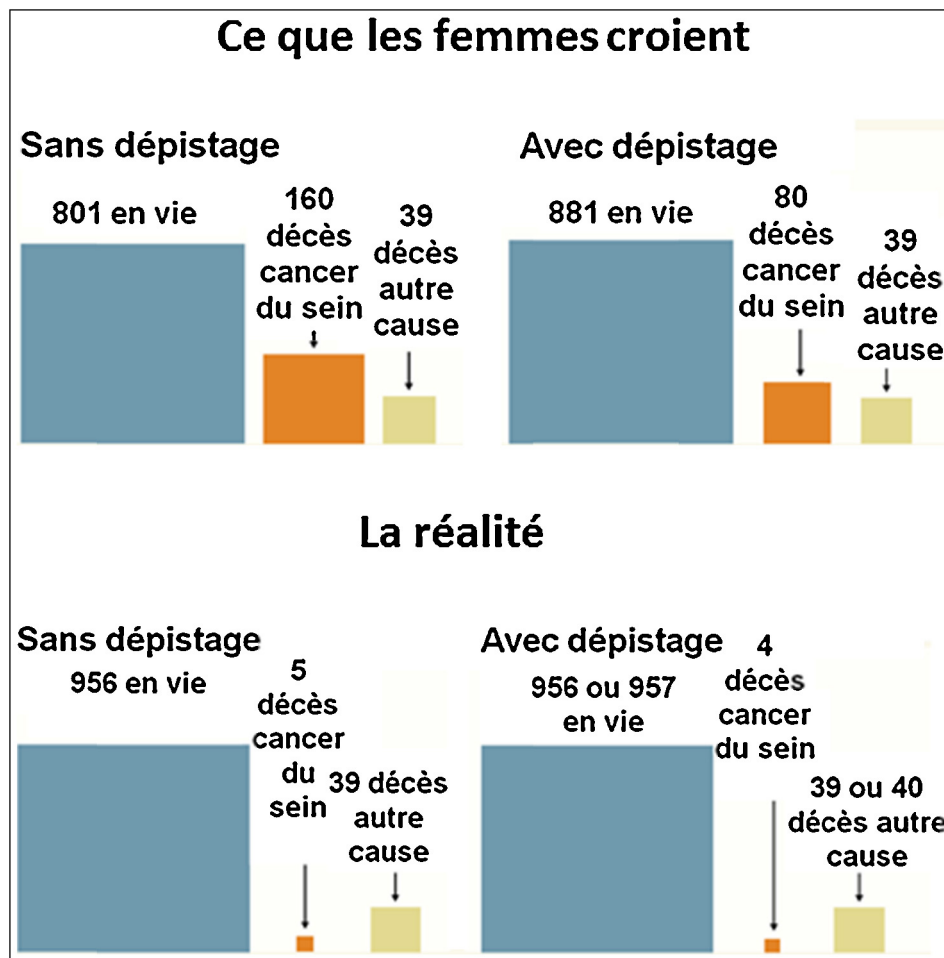


FIGURE 3

Estimation des risques de décès à partir de 50 ans pour 1000 femmes suivies 10 ans (enquête sur 4000 femmes, États-Unis, Royaume-Uni, Italie et Suisse, Domenighetti 2003), d'après [11]

diagnostic de cancer de la prostate localisé trouvé par dépistage systématique : une surveillance active, une prostatectomie et une radiothérapie. Dans cet essai, plus de 40 % du groupe surveillance active ont été traités 6 ans après le dépistage [13], le groupe surveillance active a donc aussi subi en partie les effets indésirables des traitements [14]. La question fondamentale du dépistage du cancer de la prostate est de savoir si le dosage du PSA chez un homme sans symptôme ni facteur de risque fait plus de mal que de bien. Ce n'est pas du tout la même question que celle de savoir que faire une fois posé le diagnostic de cancer de la prostate localisé. La surveillance active veut dire que le dosage du PSA a transformé un homme bien portant en homme ayant une maladie nécessitant une surveillance active, ce qui est une évidente source d'anxiété, et cette surveillance active conduit souvent à un traitement ultérieur.

Pour le mélanome, certains suggèrent d'expliquer l'augmentation de l'incidence par une amélioration des techniques de surveillance, mais il n'y a pas eu vraiment d'amélioration technique, ce qui est probable, c'est une augmentation du recours à un examen clinique par un dermatologue avec biopsie en cas de doute. Les données de mortalité sont compliquées par le fait qu'au début des années 50 pratiquement aucun certificat de décès ne précisait l'histologie des cancers de la peau ; la précision « mélanome » est apparue progressivement, induisant ainsi par artefact une augmentation de la mortalité par mélanome de la peau. Il est probablement plus prudent de prendre en compte l'ensemble des décès attribués à un cancer de la peau, mélanome ou autre. On est alors passé de un mort pour 1,3 cas en 1980 à un mort pour près de 5 cas en 2012 chez les hommes et de un mort pour 3 cas à un mort pour 8 cas chez les femmes. Ceci représente un progrès thérapeutique

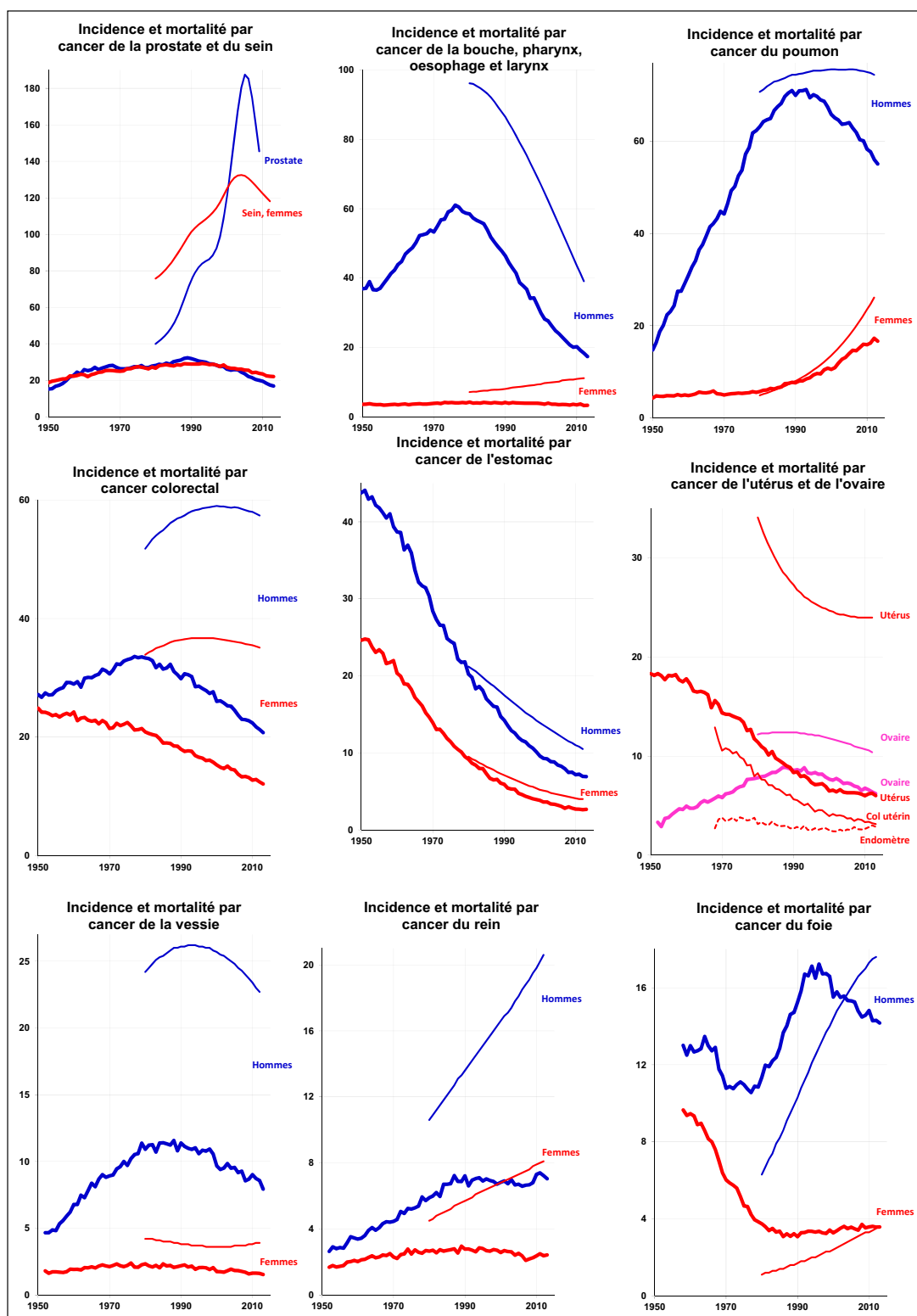


FIGURE 4
Évolution de l'incidence (trait fin) et de la mortalité (trait gras) par localisation de cancer

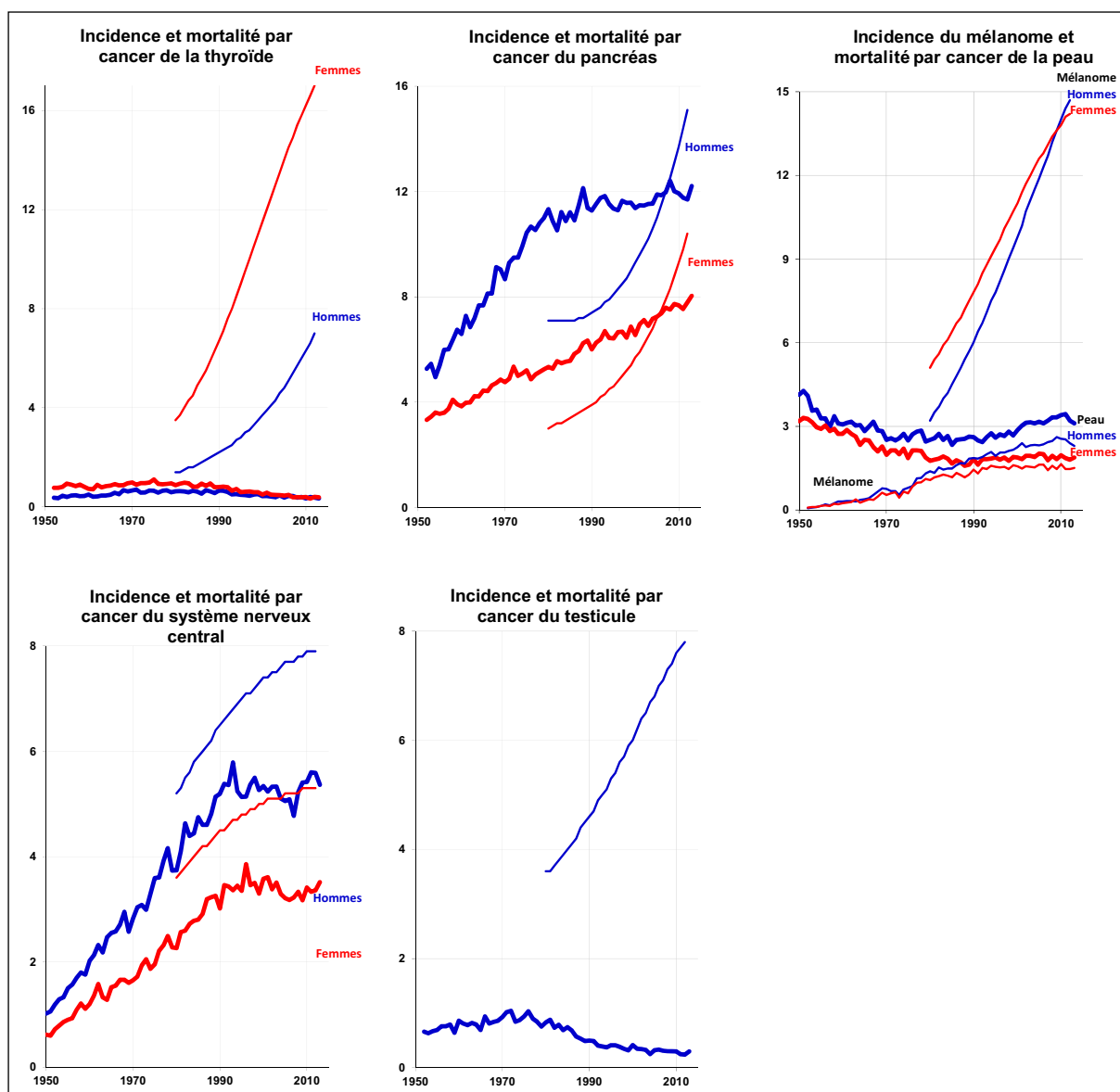


FIGURE 4. (Suite)

considérable, si on exclut la possibilité de surdiagnostic. Aux États-Unis entre 1975 et 2010, la survie à 5 ans est passée de 80 à 94 %, en même temps l'incidence a triplé passant de 7,9 à 24 pour 100 000 et la mortalité n'a pas changé ; l'essentiel de l'augmentation de l'incidence concernait les formes localisées [15]. Selon Cho et al., ceci est un argument en faveur d'un surdiagnostic dû une augmentation des détectations précoces soit par dépistage soit par détection fortuite.

Pour le cancer du testicule, dont l'incidence augmente depuis plusieurs décennies dans la plupart des pays développés, force est de constater l'absence totale d'explication. Les facteurs de

risque identifiés sont la cryptorchidie, un antécédent familial, une taille élevée, et l'exposition au DDT. Il n'y a pas d'augmentation d'exposition à ces facteurs susceptible d'expliquer l'augmentation de l'incidence. Par ailleurs, le rapport incidence/mortalité est passé de 4 en 1980 à 32 en 2012, c'est-à-dire qu'on est passé de un mort pour 4 cas à un mort pour 32 cas. Ceci représente des progrès thérapeutiques absolument considérables si on exclut l'existence du surdiagnostic.

Les données de mortalité sont observées, mais elles dépendent aussi des moyens diagnostiques, et certaines variations sont le reflet de l'amélioration de ces moyens. Ainsi, on s'attendrait

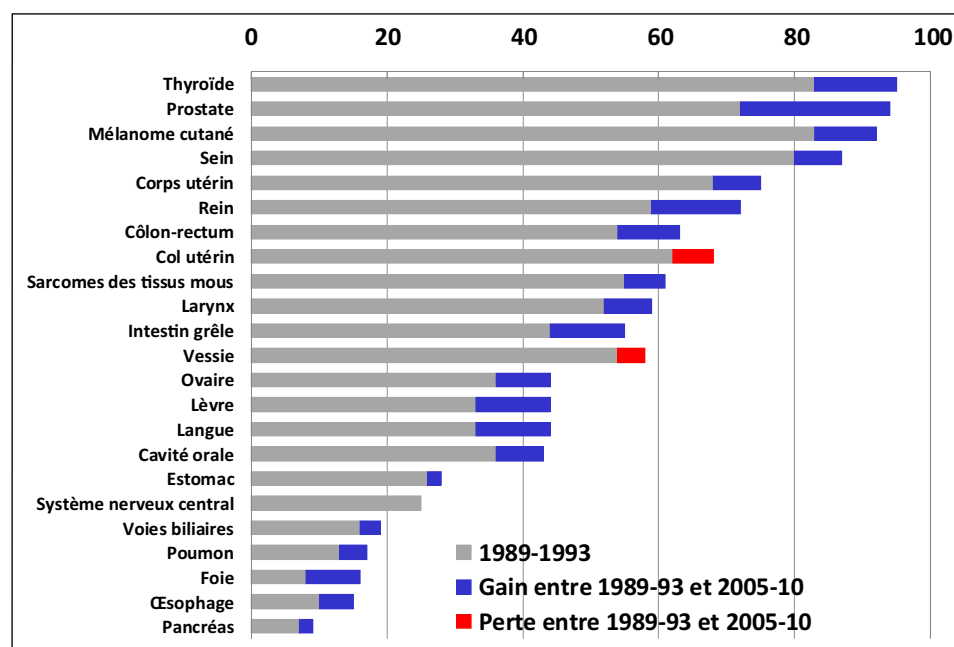


FIGURE 5
France, changement entre
~1991 (1989-93) et ~2007
(2005-10) dans la survie nette
à 5 ans. D'après [3]

TABLEAU I

Nombre de décès en 2013 et variation récente de la mortalité par sexe et localisation de cancer chez les hommes

Localisation	Décès en 2013	Variation annuelle récente	Depuis
Hommes			
Hausse significative			
Tissu mou et conjonctif	453	1 %	1984
Pancréas	5142	0,30 %	1976
Stabilité			
Rein et urinaire autre et sans précision	3093	1,50 %	2007
Autres glandes endocrines	110	0,30 %	2001
Encéphale	1993	-0,1 %	1990
Peau (mélanome et peau sauf mélanome)	1344	-5,9 %	2011
Baisse significative			
Leucémies	3206	-1,0 %	1978
Autres tumeurs génitales	87	-1,1 %	1952
Foie	5912	-1,1 %	1994
Trachée, bronche, poumon	22 192	-1,2 %	1992
Myélome multiple	1487	-1,3 %	2002
Vessie	3744	-1,5 %	1994
Lymphôme non hodgkinien	2541	-1,6 %	1994
Côlon, rectum & grêle	9397	-1,7 %	1993

TABLEAU I (Suite).

Localisation	Décès en 2013	Variation annuelle récente	Depuis
Tous cancers	88 515	−2,2 %	2003
Maladie de Hodgkin	140	−2,3 %	1994
Thyroïde	145	−2,2 %	1987
Péritoine et digestif sans précision	711	−3,1 %	2000
Testicule	99	−2,2 %	1994
Estomac	2984	−2,7 %	2000
Os	301	−3,3 %	1975
Vésicule biliaire	459	−3,7 %	1989
Prostate	8593	−4,0 %	2003
Cavité buccale, pharynx, œsophage, larynx	6804	−4,2 %	1988
Autres tumeurs solides	6583	−5,4 %	2000
Sein	126	−11,3 %	2005

TABLEAU II

Nombre de décès en 2013 et variation récente de la mortalité par sexe et localisation de cancer chez les femmes

Localisation	Décès en 2013	Variation annuelle récente	Depuis
Femmes			
Hausse significative			
Trachée, bronche, poumon	8018	3,70 %	1984
Rein et urinaire autre et sans précision	1609	2,10 %	2007
Endomètre	1901	1,70 %	2002
Pancréas	4975	1,10 %	1989
Tissu mou et conjonctif	426	0,90 %	1984
Foie	2209	0,50 %	1986
Peau (mélanome et peau sauf mélanome)	1137	0,50 %	1985
Stabilité			
Encéphale	1583	−0,2 %	1991
Baisse significative			
Autres tumeurs génitales	495	−0,8 %	1997
Cavité buccale, pharynx, œsophage, larynx	1722	−1,0 %	1994
Tous cancers	64 250	−1,1 %	2005
Leucémies	2668	−1,2 %	1981
Ovaire	3400	−1,3 %	1987
Vessie	1148	−1,4 %	1991
Sein	11 681	−1,6 %	1995
Côlon, rectum & grêle	8194	−1,6 %	1980

TABLEAU II (Suite).

Localisation	Décès en 2013	Variation annuelle récente	Depuis
Maladie de Hodgkin	90	−1,8 %	1992
Estomac	1679	−2,0 %	2007
Col de l'utérus	1357	−2,1 %	1997
Os	199	−2,2 %	1985
Autres glandes endocrines	100	−2,2 %	1991
Myélome multiple	1397	−2,4 %	2003
Péritoine et digestif sans précision	766	−2,6 %	2000
Lymphôme non hodgkinien	2048	−2,8 %	1997
Thyroïde	261	−3,6 %	1988
Vésicule biliaire	664	−4,0 %	2005
Autres tumeurs solides	4199	−4,6 %	2000

à observer des évolutions relativement voisines pour l'incidence et la mortalité par cancer du poumon, car c'est un cancer très léthal ; on peut donc se demander si une partie des décès attribués au cancer du poumon étaient en réalité des décès par métastases pulmonaires, et si ce problème de

certification des décès s'est atténué avec le temps et les progrès diagnostics.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers>.
- [2] Hill C, Doyon F, Moussanif A. Évolution de la mortalité par cancer en France de 1950 à 2006. In: Saint-Maurice : institut de veille sanitaire; 2009 [272 pp.] http://opac.santepubliquefrance.fr/doc_num.php?explnum_id=777, et <http://www.cepidc.inserm.fr/inserm/html/index2.htm>.
- [3] Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard AV, Voirin N, Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. In: Partie 1 – Tumeurs solides Saint-Maurice (Fra) : institut de veille sanitaire; 2016. Disponible à partir des URL : <http://www.invs.sante.fr> et <http://www.e-cancer.fr> [274 pp.].
- [4] Auvinen A, Moss SM, Tammela TJ, Taari K, Roobol MJ, Schroder FH, et al. Absolute effect of prostate cancer screening: balance of benefits and harms by center within the european randomized study of prostate cancer screening. Clin Cancer Res 2016;22 (1):243-9.
- [5] Pignone M. Weighing the benefits and downsides of prostate-specific antigen screening. Urology 2009;73:1554-6.
- [6] Hill C, Laplanche A. Cancer de la prostate : les données sont en défaveur du dépistage. Presse Med 2010;39(9):859-64.
- [7] Hill C, Laplanche A. Le tabac en France. In: Paris : la documentation française; 2004.
- [8] Guignard R, Beck F, Richard JB, Wilquin JL, Nguyen-Thanh V. La consommation de tabac en France : principaux résultats du baromètre santé 2014. Sante Action 2015;431:5-8.
- [9] https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/545739/GDG_report-Jan2016.pdf.
- [10] Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. New Eng J Med 2016;375(7):614-7. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1604412>.
- [11] Biller-Andorno N, Jüni P. Abolishing mammography screening programs? A view from the swiss medical board. N Engl J Med 2014;370 (21):1965-7.
- [12] <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>.
- [13] Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. N Engl J Med 2016. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1606220>.
- [14] Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year outcomes after monitoring, surgery or radiotherapy for localized prostate cancer. N Engl J Med 2016. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1606221>.
- [15] Cho H, Mariotto AB, Schwartz LM, Luo J, Woloshin S. When do changes in cancer survival mean progress? The insight from population incidence and mortality. J Natl Cancer Inst Monogr 2014;49:187-97.



CrossMark

Obésité et cancer

Hélène Salaün¹, Juliette Thariat², Marina Vignot³, Yacine Merrouche⁴, Stéphane Vignot^{1,4}

Reçu le 27 avril 2016

Accepté le 14 novembre 2016

Disponible sur internet le :
19 décembre 2016

1. Hôpital Louis-Pasteur, service oncologie hématologie, 6, rue Claude-Bernard, 28630 Chartres-Le-Coudray, France
2. Centre Antoine-Lacassagne, département de radiothérapie, 33, avenue Valombrose, 06189 Nice, France
3. Institut hospitalo-universitaire ICAN, pôle cardiométabolique, GH Pitié Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France
4. Institut Jean-Godinot, département d'oncologie, 1, rue du Général-Koenig, 51726 Reims cedex, France

Correspondance :

Stéphane Vignot, Institut Jean-Godinot, département d'oncologie, 1, rue du Général-Koenig, 51726 Reims cedex, France.
stephane.vignot@reims.unicancer.fr

Mots clés

Cancer
 Obésité
 Surpoids
 Indice de masse corporelle
 Évaluation nutritionnelle
 Adaptation des
 traitements anticancéreux

Keywords

Neoplasm
 Obesity
 Overweight
 Body Mass Index
 Nutritional assessment
 Cancer treatment
 adjustment

Résumé

Alors que la proportion de personnes touchées par l'obésité augmente régulièrement dans le monde, les liens entre obésité et cancer méritent d'être considérés avec attention selon plusieurs aspects : impact de l'obésité comme facteur de risque de cancer, valeur pronostique de l'obésité chez les patients atteints de cancer, évaluation nutritionnelle en cas de surpoids et prise en compte de l'obésité sur la gestion de traitements médicamenteux. Parmi les éléments clés, il est important d'insister sur la sous-estimation régulière des déficits nutritionnels chez les patients en surpoids ou obèses, sur l'importance de ne pas diminuer les doses par excès de prudence et sur la bonne évaluation des autres traitements de fond chez des patients présentant régulièrement des comorbidités associées.

Summary

Obesity and cancer

The proportion of people affected by obesity is increasing and this finding emphasizes several issues in oncology: obesity as a risk factor for cancer, prognostic value of obesity in cancer patients, nutritional assessment in overweight patients and impact of obesity on treatment management. It is important to remember the common underevaluation of malnutrition in overweight or obese patients. Every caregiver must be especially careful about the management of comorbidities in these patients.

En 2025, 18 % des hommes et 21 % des femmes pourraient présenter une obésité, celle-ci se définit par un indice de masse corporelle (IMC : rapport du poids en kg sur le carré de la taille en mètres) supérieur ou égal à 30 kg/m² (*tableau I*). Ces pourcentages attendus au niveau mondial sont estimés en fonction de l'évolution observée entre 1975 et 2014 montrant que la proportion de sujets obèses est passée durant cette période de 3,2 % à 10,8 % pour les hommes et de 6,4 à 14,9 % pour les femmes [1]. Une étude précédente ayant, pour sa part, analysé l'évolution à la fois de l'obésité mais aussi du surpoids (25 < IMC < 30 kg/m²) avait déjà mis en évidence cette tendance, montrant à l'échelle mondiale une augmentation entre 1980 et 2013 de la proportion d'adulte ayant un IMC supérieur à 25 kg/m² : de 28,8 à 36,9 % pour les hommes, de 29,8 à 38 % pour les femmes [2]. Il s'agit d'une problématique concernant l'ensemble des pays développés mais aussi les pays émergents où l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du surpoids est particulièrement marquée sur les dernières décennies [1,2]. C'est un enjeu planétaire de santé publique, touchant des populations régulièrement fragilisées sur le plan social et psychologique. L'organisation mondiale de la santé a mené en 2012 une étude sous le nom de GLOBOCAN afin d'estimer l'incidence de la mortalité et de la prévalence des cancers dans le monde. Cette année-là, on estime qu'il y a eu 14,1 millions de nouveaux cas de cancers, l'incidence est en augmentation comme dans le cas du cancer du sein où celle-ci a augmenté de plus de 20 % par rapport à 2008 [3]. Un lien entre la prévalence de l'obésité et l'incidence de nouveaux cancers est ainsi discuté [4] et les mécanismes physiopathologiques responsables sont de plus en plus étudiés ces dernières années [5]. Après avoir rappelé certaines données épidémiologiques spécifiques à la France et quelques éléments physiopathologiques, le propos de cet article sera de se focaliser sur la question de l'obésité comme facteur de risque de cancer puis d'élargir le propos en évoquant les questions de l'impact pronostique de l'obésité chez le patient atteint de cancer et des adaptations des

prescriptions chez les patients obèses ou en surpoids en cancérologie.

Obésité et surpoids : épidémiologie en France et pathologies associées

Définition

C'est en 1997 que l'obésité a été reconnue par l'Organisation mondiale de la santé comme une maladie : le surpoids et l'obésité sont alors définis « comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé ». Si l'obésité est définie par un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m², il est utile de considérer également la notion d'obésité abdominale qui correspond à un excès de graisse intra-abdominale ou viscérale, défini par un tour de taille supérieur à 88 cm chez la femme et 102 cm chez l'homme. Une évaluation plus fine peut être réalisée par tomodensitométrie qui permet de déterminer le ratio tissu adipeux viscéral/tissu adipeux sous-cutané, l'expansion des tissus adipeux viscéraux conduit à une augmentation du tour de taille contrairement à celle des tissus adipeux sous-cutanés qui est associée à des complications métaboliques et cardiovasculaires. Cette approche en développement reste difficilement applicable en routine dans des études de populations, a fortiori à l'échelle mondiale comme dans le cas des travaux mentionnés précédemment.

En 2002, l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES) a réalisé une étude sur l'évaluation du coût associé à l'obésité en France [6]. La consommation moyenne de soins et de biens médicaux d'un individu obèse s'élève à environ 2500 € pour l'année 2002. Après ajustement sur des facteurs tels que le sexe, l'âge et le niveau d'étude, le surcoût attribuable à l'obésité, en comparaison à un individu de poids normal, est estimé à 506 €/an pour un individu obèse présentant des facteurs de risque cardiovasculaire tels qu'une hypertension, un diabète ou une hyperlipidémie.

Épidémiologie de l'obésité en France

Depuis 1997, l'enquête obésité épidémiologie (ObÉpi) analyse régulièrement la prévalence de l'obésité en France métropolitaine. Réalisée en collaboration avec l'Inserm et KantarHealth, avec le soutien de l'Institut de recherche Roche, cette enquête épidémiologique nationale est conduite sous la direction d'un comité scientifique indépendant. La sixième édition de l'enquête ObÉpi-Roche, réalisée de janvier à mars 2012, a porté sur un échantillon de plus de 25 000 personnes âgées de 18 ans et plus, représentatif des ménages ordinaires [7]. L'étude inclut une analyse des facteurs socio-économiques, régionaux, générationnels. Les résultats montrent que la prévalence de l'obésité a doublé en France entre 1997 et 2012 (*tableau II*), en majorité chez les personnes situées entre 35 et 44 ans et ayant un revenu mensuel inférieur à 1200 €. L'obésité touche plus le sexe féminin : 15,7 % des femmes versus 14,3 % pour le sexe masculin. Nous remarquons également qu'il existe un gradient

TABLEAU I
Indice de masse corporelle (en kg/m²)

IMC	Classification
< 18,5	Déficit pondéral
18,5-25	Poids souhaitable
25-30	Surpoids
30-35	Obésité modérée
35-40	Obésité sévère
> 40	Obésité morbide

TABLEAU II
Prévalence de l'obésité en France entre 1997 et 2012 (d'après [7])

	1997	2012
Prévalence de l'obésité IMC > 30	8,5 %	15 %
Évolution de la prévalence en fonction de l'âge		
18-24 ans	2,1 %	5,4 %
25-34 ans	5,5 %	10,8 %
35-44 ans	7,7 %	14,3 %
45-54 ans	10,7 %	16 %
55-64 ans	13,2 %	19,5 %
65 et +	11,2 %	18,7 %
Évolution de la prévalence en fonction des revenus		
< 1200 €	12,1 %	24,1 %
> 3800 €	5 %	8,3 %
Évolution de la prévalence en fonction du sexe		
Femmes	8,3 %	15,7 %
Hommes	8,8 %	14,3 %
Évolution de la prévalence dans les régions		
Nord Pas de Calais	13,5 %	21,3 %
Picardie	9,1 %	20 %
Région Parisienne	7 %	14,4 %
PACA	6,8 %	11,7 %

Nord/Sud avec 21,3 % d'obèses vivant dans le Nord Pas de Calais et 20 % dans la région Picardie contre 11,7 % en région Provence Alpes Côte d'Azur. Dans la population des 18 ans et plus, la prévalence de l'obésité modérée (IMC = 30-34,9 kg/m²) est de 10,7 %, celle de l'obésité sévère (IMC = 35-39,9 kg/m²) de 3,1 % et l'obésité morbide représente 1,2 % de la population. On estime ainsi que la France compte plus de 6 millions d'obèses modérés et sévères et plus de 550 000 obèses morbides. Il faut en outre signaler une prévalence marquée de l'obésité dans les territoires polynésiens [1].

Physiopathologie de l'obésité et comorbidités associées

L'obésité évolue en plusieurs phases : une phase de constitution, dite « dynamique », au cours de laquelle l'individu passe d'un poids dit « normal » à un excès de poids ; une phase d'obésité constituée qui se stabilise, on parle de phase statique, où le sujet maintient son poids ; des phases de perte de poids liées à des interventions thérapeutiques alternant le plus souvent avec des phases de reprise de poids (succession d'échecs des régimes).

La phase de constitution témoigne d'un bilan énergétique positif, quelle qu'en soit l'origine (excès d'apport et/ou diminution des dépenses énergétiques). La phase de maintien résulte d'un nouvel équilibre : le poids est stable, les entrées et les dépenses d'énergie s'équilibrent. Les études récentes ont mis en évidence qu'au fur et à mesure que l'obésité progresse et dure, le tissu graisseux se transforme. Il devient inflammatoire et se fibrose. Il perd sa capacité d'informer le système nerveux central, notamment l'hypothalamus (noyau arqué) sur l'état des réserves énergétiques. Les différentes pathologies associées à l'obésité sont rappelées sur la [figure 1](#). L'obésité a également un retentissement psychosocial, elle est à l'origine de stigmatisation et de discrimination mais aussi de gêne fonctionnelle, d'arrêts de travail voire d'invalidité, d'impact sur la qualité de vie et de baisse de l'estime de soi [8].

Surpoids et risque de cancer

Données épidémiologiques

Plusieurs travaux ont pu rapporter un lien entre surpoids, obésité et risque de cancer [9-11]. Le rapport de la World Cancer

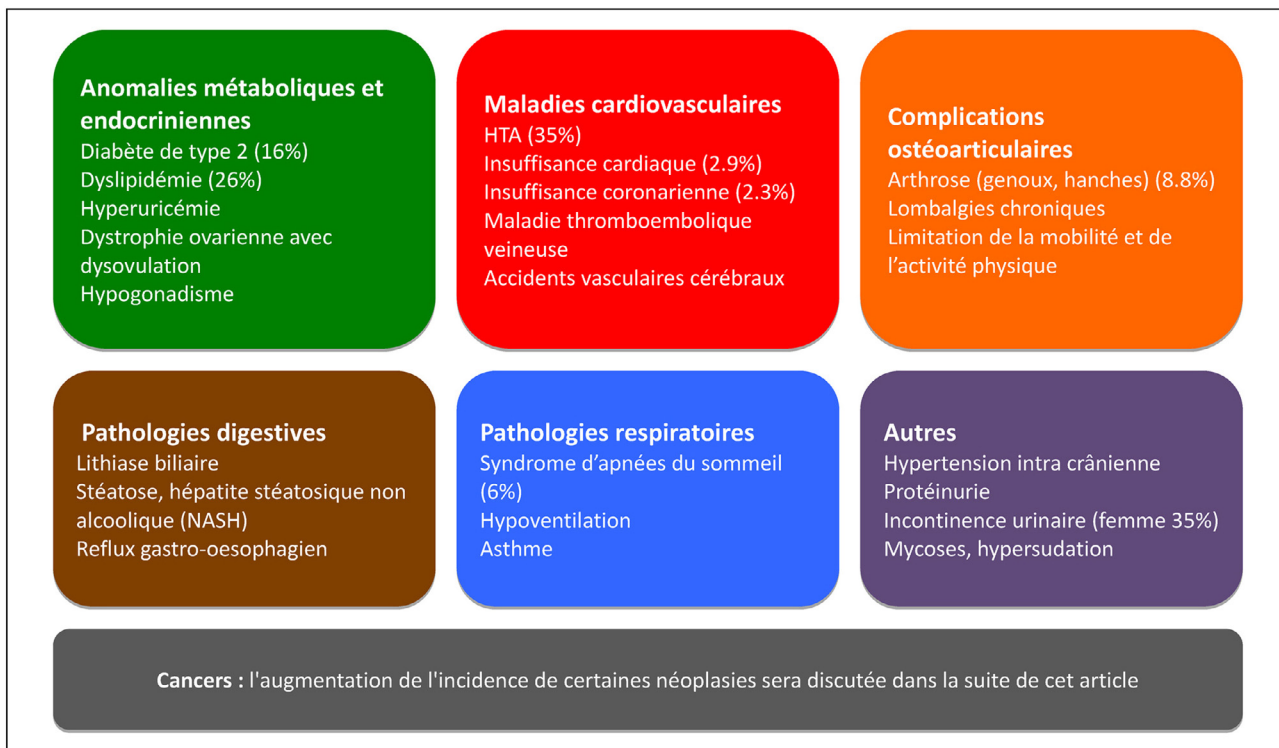


FIGURE 1

Évolution de l'incidence (trait fin) et de la mortalité (trait gras) par localisation de cancer

Research Fund (WRCF) et de l'American Institute for Cancer Research (AICR) [12] paru fin 2007 est ainsi issu d'une longue analyse de la littérature afin d'établir les relations entre facteurs alimentaires ou nutritionnels et le risque de cancer. Les études ont conduit à considérer que le surpoids est plus particulièrement associé à certaines localisations telles que les cancers du côlon, de l'œsophage, du pancréas, du sein post-ménopausique, de l'endomètre et du rein [13]. L'article publié dans le *Lancet Oncology*, fin 2014, offre pour sa part une vision globale de ce lien au travers d'une analyse à l'échelle mondiale [4]. Les bases de données des patients avec un surpoids en 2002 étaient croisées avec l'incidence des cancers en 2012 (selon l'étude GLOBOCAN 2012 [3]) permettant d'estimer la part de cancer attribuable au surpoids dans les différentes régions, en tenant compte de certains éléments clés : sexe, âge, tabagisme et éventuelles données disponibles sur les traitements hormonaux substitutifs (méthodologie de calcul en population attribuable fractions [PAF]). La PAF évalue donc l'incidence du cancer en 2012 attribuable à un IMC élevé en 2002 en tenant compte du temps d'exposition au surpoids. L'impact du surpoids dans l'épidémiologie des cancers apparaît encore plus important dans les pays à fort niveau de revenus (tableau III). Dans le monde, 481 000 nouveaux cas de cancers chez l'adulte de plus de 30 ans (136 000 chez l'homme, 345 000 chez la femme) ont été

considérés comme attribuables à un IMC élevé en 2002 soit 3,6 % des cancers en 2012 (1,9 % chez l'homme, 5,4 % chez la femme). Cette proportion représente 12,8 % des cancers chez les personnes à IMC élevé (11,9 % chez l'homme, 13,1 % chez la femme). Une limite reste évidemment l'impossibilité de prendre en compte d'autres facteurs confondants (autre exposition, qualité du régime alimentaire, mode de vie).

Une grande disparité existe dans la répartition des cancers attribuables à un surpoids à travers le monde, l'Amérique du Nord est la région avec le plus grand nombre de cancers attribuables au surpoids avec 111 000 nouveaux cas. L'Asie du Sud-Est est la deuxième région avec le plus grand nombre de cancers attribuables à un surpoids avec 77 000 nouveaux cas malgré une PAF à 1,8 %, ceci s'explique par la grande taille de la population. La PAF varie également selon la localisation du cancer, le plus grand nombre de cancers attribuables à l'obésité sont l'adénocarcinome du côlon chez l'homme et le cancer du sein chez la femme ménopausée. La proportion de cancers attribuables à l'obésité est différente selon le sexe pour certains cancers, par exemple pour l'adénocarcinome du côlon une plus grande partie est attribuable à l'obésité chez l'homme comparé à la femme (tableau IV). Chez les hommes, les cancers du côlon et du rein contribuent à deux tiers des nouveaux cas de cancers attribuables à un surpoids, soit 90 000 nouveaux cas. Chez les

TABLEAU III

Nombre de cancer et PAF estimés chez les hommes et les femmes à travers les différentes régions du monde (d'après [4])

Région	Hommes			Femmes		
	<i>n</i>	PAF	% PAF	<i>n</i>	PAF	% PAF
Afrique Sub Saharienne	867 (625;1181)	4,6 % (3,3;6,3)	0,4 % (0,3;0,5)	6413 (4886;8102)	7,6 % (5,8;9,6)	2,0 % (1,5;2,5)
Moyen Orient et Afrique du Nord	4980 (4327;5646)	14,5 % (12,6;16,4)	2,0 % (1,7;2,2)	17 018 (15 421;18 602)	18,2 % (16,5;19,9)	7,0 % (6,4;7,7)
Amérique latine et Caraïbes	10 009 (8739;11 258)	14,4 % (12,6;16,2)	2,0 % (1,7;2,2)	33 678 (30 553;36 736)	15,8 % (14,3;17,2)	6,4 % (5,8;6,9)
Amérique du Nord	31 729 (30 470;33 595)	20,8 % (19,9;22,0)	3,5 % (3,4;3,7)	78 984 (74 746;82 796)	19,2 % (18,2;20,1)	9,4 % (8,9;9,8)
Asie de l'Est	21 398 (18 332;24 720)	6,0 % (5,1;6,9)	0,9 % (0,8;1,1)	48 192 (42 775;53 435)	8,3 % (7,4;9,2)	3,0 % (2,6;3,3)
Asie du Sud Est	1756 (1221;2444)	3,6 % (2,5;5,0)	0,5 % (0,3;0,7)	8465 (7019;9987)	6,2 % (5,2;7,4)	2,2 % (1,9;2,6)
Asie centrale et Sud	2474 (1783;3235)	3,7 % (2,6;4,8)	0,4 % (0,3;0,5)	12 682 (10 061;15 569)	5,4 % (4,3;6,6)	1,7 % (1,3;2,1)
Europe de l'Est	15 517 (13 115;17 931)	13,8 % (11,7;15,9)	3,1 % (2,6;3,6)	50 425 (45 503;54 931)	18,2 % (16,4;19,8)	9,9 % (8,9;10,7)
Europe du Nord	10 242 (9443;10 989)	18,3 % (16,9;19,6)	3,8 % (3,5;4,1)	19 693 (18 321;21 031)	14,9 % (13,9;15,9)	7,9 % (7,4;8,4)
Europe du Sud	14 044 (12 593;15 421)	16,1 % (14,5;17,7)	3,3 % (3,0;3,6)	27 028 (24 818;29 123)	15,3 % (14,1;16,5)	8,1 % (7,5;8,7)
Europe de l'Ouest	20 236 (18 023;22 364)	17,2 % (15,3;19,0)	3,3 % (3,0;3,7)	37 854 (34 662;41 301)	14,5 % (13,3;15,8)	7,8 % (7,1;8,5)
Océanie	280 (2619;2985)	17,9 % (6,7;19,1)	3,4 % (3,2;3,6)	4722 (4416;5031)	15,2 % (14,2;16,2)	7,2 % (6,7;7,6)
Total	136 058 (121 291;151 769)	11,9 % (10,6; 13,3)	1,9 % (1,7;2,1)	345 154 (313 180;376 644)	13,1 % (11,9;14,3)	5,4 % (4,9;5,9)

n : nombre de cancer en 2012 attribuable à un surpoids en 2002 ; PAF : pourcentage de cancer en 2012 attribuable à un surpoids en 2002 ; %PAF : pourcentage de cancer attribuable au surpoids parmi les cancers diagnostiqués chez des personnes en surpoids.

TABLEAU IV

Nombre de cancer et PAF chez les hommes et les femmes selon le site du cancer (d'après [4])

Site du cancer	Hommes		Femmes	
	<i>n</i>	PAF	<i>n</i>	PAF
Adénocarcinome de l'œsophage	13 569 (12 680;15 100)	33,3 % (31,1;37)	3862 (3564;4144)	33,8 % (31,2;36,2)
Adénocarcinome du côlon	55 608 (49 239;62 052)	13,0 % (11,5;14,5)	29 451 (27 065;31 824)	7,6 % (7,0;8,2)
Rein	34 231 (30 707;37 769)	16,6 % (14,9;18,3)	30 179 (28 273;32 162)	25,9 % (24,3;27,6)
Sein post-ménopausique			113 767 (100 424;127 111)	10,2 % (9,0;11,4)

n : nombre de cancer ; PAF : pourcentage de cancer en 2012 attribuable au surpoids en 2002.

femmes ménopausées, les cancers du sein et du corps de l'utérus contribuent à deux tiers des nouveaux cas de cancers attribuables à un IMC élevé, soit 221 000 nouveaux cas. On note ainsi que la proportion de cancers attribuables au surpoids est plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

Les données épidémiologiques sont donc concordantes pour établir un lien entre obésité et cancer mais il convient de garder à l'esprit la difficulté de prendre en compte avec une précision optimale l'ensemble des facteurs confondants. L'impact du tabagisme est considéré, sous réserve évidemment de la qualité du recueil du degré d'exposition. Les données sont plus incomplètes pour les traitements hormonaux dont l'usage a été important jusqu'aux années 2000, tout comme il est difficile d'intégrer les autres traitements pris de façon chronique par les patients obèses ou en surpoids. Précisons à ce propos que la question du risque de cancer induit par les antidiabétiques a pu être soulevée par certaines études, via l'augmentation du taux d'insuline. En revanche, la metformine semble diminuer le risque de cancer du sein ou du côlon [14]. Enfin, l'impact potentiel du contexte social ne doit pas être négligé (qualité de la nourriture ? Autres expositions à des toxiques ?).

Rappelons enfin que dans le cas particulier des patients ayant des antécédents de cancer, le surpoids et l'obésité sont fréquents [15] et l'ASCO a publié des recommandations sur l'importance de la prise en charge de la surcharge pondérale dans l'objectif de diminuer la mortalité par cancer [16,17].

Mécanismes physiopathologiques

Différentes hypothèses physiopathologiques sont retrouvées dans la littérature pour expliquer le lien entre surpoids/obésité et cancer. Celle du dysfonctionnement du tissu adipeux [5] est la plus décrite et la plus communément acceptée (figure 2), elle comprend plusieurs mécanismes (insulino-résistance, inflammation chronique et production de stéroïdes sexuels).

L'insulino-résistance est une des conséquences possible de l'obésité [18], elle est secondaire à l'augmentation des taux d'insuline pour lutter contre l'hyperglycémie. L'hyper-insulinisme est responsable d'une augmentation du nombre de récepteurs hépatiques à la *growth hormone* (GH), ce qui permet la production d'*insulin like growth factor 1* (IGF-1). Le taux d'IGF-1 libre plasmatique est directement proportionnel à l'IMC

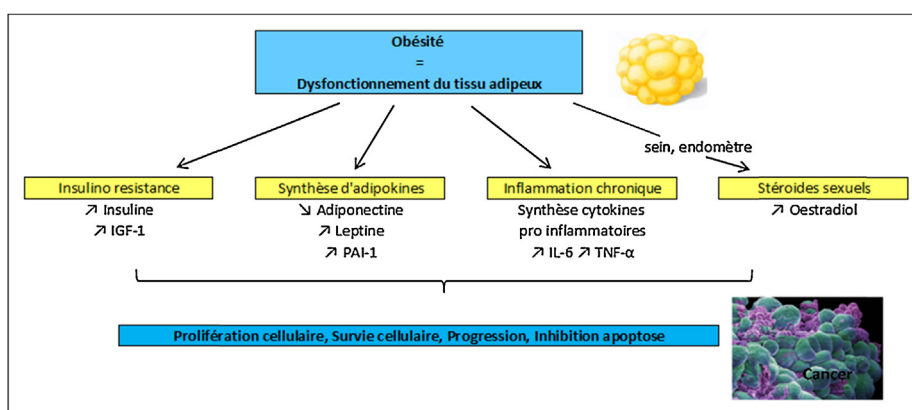


FIGURE 2

Schéma du dysfonctionnement adipeux (d'après [5])

et au taux d'insuline. L'expression du récepteur de l'IGF-1 est augmentée dans certaines tumeurs [19], ce qui suggère que ces cancers pourraient être stimulés par l'IGF-1. Des études cliniques ont montré que les patients avec de haut taux d'IGF-1 avaient un risque augmenté de plusieurs types de cancers [20-22]. L'IGF-1 stimule la prolifération d'un grand nombre de cellules en augmentant la mitose et en inhibant l'apoptose.

Le tissu adipeux produit en outre différents types d'hormones et de cytokines connues sous le nom d'adipokines, parmi celles-ci on retrouve l'adiponectine, la leptine et PAI-1. Des dysfonctionnements du tissu adipeux entraînent des modifications des taux d'adipokines qui pourraient être un des biais de la cancérogénèse [5]. L'adiponectine, dont le taux est rapporté plus faible chez les patients obèses, a des effets anti-inflammatoires et des effets sur la sensibilité à l'insuline. Certaines études ont montré qu'il existait un lien entre un faible taux d'adiponectine sanguin et le risque de développer un cancer du sein [23], de l'endomètre [24] et du côlon et du rectum [25]. La sécrétion de la leptine, ou hormone de la satiété, permet de diminuer l'appétit et de réguler les réserves de graisses. Les taux de leptine sont augmentés chez les sujets obèses ce qui suggère qu'il existe chez eux une résistance à la leptine. Il a été observé que certains cancers surexpriment les récepteurs de la leptine, tel que le cancer colorectal [26] et le cancer de l'endomètre [27]. PAI-1 inhibe pour sa part indirectement la fibrinolyse et la dégradation de la matrice extra-cellulaire, il est impliqué également dans la croissance tumorale. Une surexpression de PAI-1 a été observée dans certains cancers, comme dans le cancer colorectal [28], de l'endomètre [29] et du sein [30].

L'obésité est responsable d'une inflammation du tissu adipeux et d'une inflammation systémique [31], cette dernière augmente le risque de cancer [32] par le biais de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires [33] tels que TNF- α et l'IL-6 [34] produits en grande quantité lors de l'inflammation.

Les stéroïdes sexuels (androgènes, œstrogènes, progestérone) jouent un rôle dans le développement et la progression de certains cancers. La conversion périphérique d'androgènes en œstradiol dans le tissu adipeux est augmentée chez les patients obèses, responsable de taux d'œstradiol sanguin plus élevés. Les niveaux de stéroïdes sexuels sont associés au risque de cancer du sein [35] post-ménopausique et au risque de cancer de l'endomètre [36]. Des taux élevés de progestérone dans le sang semblent être un facteur de risque de cancer du sein alors qu'à l'inverse semble être un facteur protecteur vis-à-vis du cancer de l'endomètre [37].

La question émergente de l'influence du microbiote sur le risque de cancer se pose également dans l'évaluation du lien entre surcharge pondérale et risque de cancer [38]. L'obésité est en effet responsable d'une réduction globale de la diversité bactérienne intestinale [39], elle-même responsable d'une inflammation systémique [40].

Évaluation nutritionnelle du patient obèse et impact pronostique

Surpoids et dénutrition

Les patients en surpoids ou obèses sont souvent en première évaluation considérés comme bien nourris et comme ayant des réserves énergétiques suffisantes. La dénutrition correspond plus précisément à une perte de poids involontaire et résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins protéino-énergétiques de l'organisme, ce qu'il convient de distinguer de l'amai-grissement qui se définit par le caractère non délétère de la perte pondérale, qu'elle soit volontaire ou non. En pratique, la dénutrition existe aussi chez les patients obèses et on estime que 60 % des sujets obèses atteints de cancer développeront une malnutrition liée au cancer, au diagnostic ou durant l'évolution de la maladie [41]. La dénutrition est le plus souvent une des conséquences du cancer soit liée à l'évolutivité de la maladie soit à la toxicité des traitements. L'anorexie est responsable d'une diminution des apports énergétiques, celle-ci peut être due à des blocages mécaniques (tumeurs envahissant ou à proximité de l'appareil digestif, telles que voies aéro-digestives supérieures, œsophage et estomac). Un hyper-catabolisme lié à la tumeur est parfois observé, entraînant une fonte du muscle et du tissu adipeux et donc une dénutrition protéino-énergétique. Après une chirurgie carcinologique, la dénutrition peut être causée par une augmentation des dépenses énergétiques et une diminution de l'absorption des aliments (chirurgie du tube digestif). La chimiothérapie et la radiothérapie peuvent donner des nausées, des vomissements, des mucites ou des diarrhées diminuant les apports ou augmentant les pertes digestives.

Il est intéressant de noter que contrairement à l'opinion largement répandue que l'obésité est un facteur de mauvais pronostic, la survie des patients obèses s'avère en fait meilleure par rapport aux patients avec un IMC normal, dans certains types de cancers tels que le cancer colorectal [42] et le cancer du rein [43] eux-mêmes favorisés par l'obésité, ceci constitue ce qui peut être considéré comme « un paradoxe de l'obésité ». Pour le patient obèse présentant des signes de dénutrition, la survie est diminuée par rapport aux patients obèses non dénutris [44-47], un phénomène qui est retrouvé dans d'autres pathologies et notamment en soins intensifs où la survie est meilleure chez les patients obèses tant qu'ils ne sont pas dénutris [14]. C'est donc bien la dénutrition qui doit être considérée comme le facteur pronostique clé et non la surcharge pondérale par elle-même. Sa prise en charge doit rester une préoccupation même chez les patients obèses [48].

Évaluation de la dénutrition chez les patients en surpoids ou obèses

L'évaluation de la dénutrition chez les patients en surpoids ou obèses représente donc un enjeu important. Il est bien entendu que la valeur absolue du poids ou l'IMC à un instant donné ne sont pas suffisamment pertinents. C'est la perte de poids par

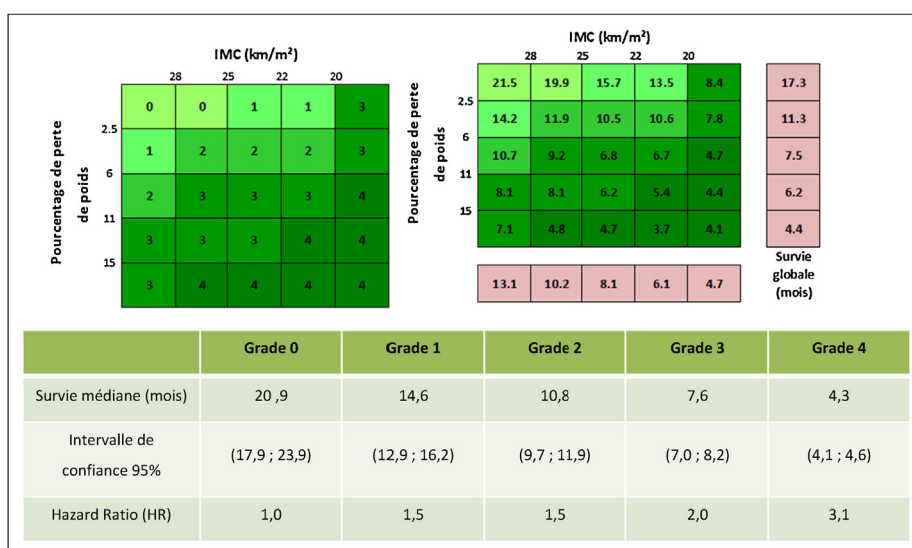


FIGURE 3

Matrice avec estimation de la survie globale selon l'IMC et la perte de poids (d'après [50])

rapport au poids habituel, exprimée en pourcentage ; qui va représenter en première intention l'outil principal de dépistage de la dénutrition. Les seuils de 5 % en 1 mois ou de 10 % en 6 mois sont retenus [49].

Une étude observationnelle publiée en 2015 dans le *Journal of Clinical Oncology* [50] compare la survie globale des patients atteints d'un cancer selon leur IMC et leur perte de poids. Cette étude confirme qu'un IMC élevé n'est pas en soit un facteur de mauvais pronostic : la survie globale est d'autant meilleure que l'IMC est élevé et que la perte de poids est faible. Un système de grading représenté à l'aide d'une matrice représentant les combinaisons possibles entre IMC et perte de poids est alors proposé, permettant d'isoler quatre groupes avec des valeurs de survies significativement différentes (figure 3). Ainsi les patients avec la survie globale la plus longue étaient ceux en surpoids ou obèses avec la perte de poids la plus faible comme rapporté précédemment. Les patients en surpoids ou obèses avec une perte de poids > 15 % avaient une survie globale comparable aux patients avec un IMC < 20 kg/m² sans perte de poids.

Cette évaluation de l'état nutritionnel par le biais de la perte de poids reste cependant grossière en oncologie où la dénutrition peut être masquée par une prise de poids (œdèmes, ascite...). Des marqueurs biologiques tels que les taux sanguins d'albumine < 35 g/L et de pré-albumine < 0,11 g/L peuvent permettre de dépister une dénutrition. La mortalité est augmentée et la tolérance aux traitements est diminuée chez les patients présentant une hypo-albuminémie au moment du diagnostic de cancer [51].

MNA

Des outils de dépistage de la dénutrition selon des critères cliniques restent essentiels pour la pratique et la réflexion a

pu en ce domaine être nourrie par les pratiques de gériatrie. Le Patient Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) est le score de référence, validé en cancérologie pour évaluer l'état nutritionnel [52]. Le Mini Nutritional Assessment (MNA) est pour sa part un score plus facile à utiliser que le PG-SGA, il est validé en gériatrie pour dépister les patients dénutris ou à risque de dénutrition (figure 4). Une étude a comparé le MNA au PG-SGA en 2005 [53] retrouvant une bonne sensibilité du MNA mais une spécificité médiocre. Une étude publiée en 2015 dans *Annals of Oncology* [54] a étudié au travers du MNA l'incidence de la malnutrition chez des patients obèses ou en surpoids chez des patients atteints d'un cancer métastatique. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale selon le score au MNA. D'après les résultats du MNA, 60 % des patients étaient malnutris (MNA < 17) ou à risque de malnutrition (17 ≤ MNA ≤ 23,5). Une différence significative de survie globale était retrouvée chez les patients obèses ou en surpoids selon leur score MNA : le groupe avec un état nutritionnel normal avait une survie globale de 17,8 mois, celui à risque de malnutrition de 8,2 mois et celui avec un mauvais état nutritionnel de 6,4 mois. Il reste à préciser si des mesures correctrices mises en place après un dépistage par le MNA pourraient présenter un bénéfice clinique.

Gestion des traitements chez les patients obèses

Quelle attitude en cas de surface corporelle (SC) > 2 m² ?

L'ASCO a publié en 2012 dans le *Journal of Clinical Oncology* des recommandations sur les adaptations de dose de chimiothérapie chez les patients obèses atteints d'un cancer [55]. Ces recommandations sont fondées sur une méta-analyse conduite

MNA : Mini Nutritional Assessment	
Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionner les points de la partie dépistage, si le résultat est inférieur ou égal à 11, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.	
Dépistage	
A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition? 0 = anorexie sévère 1 = anorexie modérée 2 = pas d'anorexie	K Consomme-t-il? • Une fois par jour au moins des produits laitiers • Une ou deux fois par semaine des oeufs ou des légumineuses • Chaque jour de la viande, du poisson ou de la volaille? 0,0 = si 0 ou 1 oui 0,5 = si 2 oui 1,0 = si 3 oui
B Perte récente de poids (<3 mois) 0 = perte de poids > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids	L Consomme-t-il deux fois par jour au moins des fruits ou des légumes? 0 = non 1 = oui
C Motricité 0 = du lit au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile	M Combien de verres de boissons consomme-t-il par jour? (eau, jus, café, thé, lait, vin, bière...) 0,0 = moins de 3 verres 0,5 = de 3 à 5 verres 1,0 = plus de 5 verres
D Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois? 0 = oui 2 = non	N Manière de se nourrir 0 = nécessite une assistance 1 = se nourrit seul avec difficulté 2 = se nourrit seul sans difficulté
E Problèmes neuropsychologiques 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence ou dépression modérée 2 = pas de problème psychologique	O Le patient se considère-t-il bien nourri? (problèmes nutritionnels) 0 = malnutrition sévère 1 = ne sait pas ou malnutrition modérée 2 = pas de problème de nutrition
F Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille) en kg/m ²) 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge? 0,0 = moins bonne 0,5 = ne sait pas 1,0 = aussi bonne 2,0 = meilleure
Score de dépistage (sous total max 14 points) 12-14 points : état nutritionnel normal 8-11 points : risque de malnutrition 0-7 points : risque de malnutrition	
Evaluation globale	
G Le patient vit-il de façon indépendante à domicile? 0 = non 1 = oui	Q Circonférence brachiale (CB en cm) 0,0 = CB < 21 0,5 = CB ≤ 21 CB ≤ 22 1,0 = CB > 22 , R Circonférence du mollet (CM en cm) 0 = CM < 31 1 = CM ≥ 31 Evaluation globale (max 16 points) Score de dépistage (max 14 points) Score total (max 30 points) Appréciation de l'état nutritionnel 24-30 points : état nutritionnel normal 17-23,5 points : risque de malnutrition 0-17 points : mauvais état nutritionnel
H Prend plus de 3 médicaments 0 = oui 1 = non	
I Escarres ou plaies cutanées? 0 = oui 1 = non	
J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour? 0 = 1 repas 1 = 2 repas 2 = 3 repas	

FIGURE 4

Évolution de l'incidence (trait fin) et de la mortalité (trait gras) par localisation de cancer

sur une quarantaine d'années évaluant les doses de chimiothérapies dans le traitement de cancers solides chez des patients en surpoids ou obèses. En pratique, il est rapporté que 40 % des patients obèses reçoivent des adaptations de dose en ajustant le poids sur la base d'un « poids idéal » ou en limitant la surface corporelle à 2 m² [56,57]. La tolérance des chimiothérapies chez les patients obèses ou en surpoids est similaire à celle des patients avec un IMC normal, même lorsque des doses pleines de chimiothérapie sont administrées [58-60]. Diminuer les doses de chimiothérapie (par rapport à la dose calculée selon la surface corporelle) chez les patients obèses ou en surpoids pourrait diminuer l'efficacité du traitement [61], ce qui représente un risque important en situation potentiellement curable.

Ainsi l'ASCO recommande donc d'administrer des doses pleines de chimiothérapie intraveineuses ou orales, chez les patients en surpoids ou obèses, en calculant la dose selon leur poids actuel.

Existe-t-il des règles spécifiques pour adapter les doses en cours de traitement ?

Les toxicités liées à la chimiothérapie doivent être gérées de la même manière chez les patients obèses que chez les patients non obèses. Si une réduction de dose est recommandée à cause d'une toxicité liée à la chimiothérapie, il n'y a pas d'indication à de plus fortes diminutions de doses chez les patients obèses par rapport aux patients non obèses [55].

Impact sur la radiothérapie

Il existe une grande variabilité dans les indications de radiothérapie et de technique d'irradiation selon les organes atteints chez les obèses. Ainsi l'irradiation postopératoire en cas de cancer de l'endomètre est souvent récusée alors que du fait de contre-indications chirurgicales les cancers de prostate sont plus volontiers irradiés qu'opérés à stade égal. L'obésité est en soi un facteur limitant pour la radiothérapie dans tout le processus de la planification et la délivrance de la radiothérapie. Certaines tables d'irradiation sont limitées à des poids de 150 kg, la taille des anneaux de scanner dosimétrique et de tomothérapie ainsi que le champ de vue peuvent également être limitants pour les obèses, ce qui peut poser des problèmes pour le calcul de la dose. Des problématiques proches peuvent être soulevées dans le recours aux techniques d'imagerie diagnostique où la qualité de l'image peut être modifiée en cas d'obésité et où se pose également la question de la compatibilité des tables d'examen avec les poids importants.

Lors d'un traitement de radiothérapie, la reproductibilité du positionnement peut être compromise pour les patients obèses, et les contentions actuelles ne sont pas adaptées à cette situation clinique. De la même façon, l'imagerie de repositionnement peut être délicate en raison d'une perte de contraste. Pour ces raisons, les techniques intra-opératoires ou la curiethérapie peuvent être privilégiés par rapport à la radiothérapie externe classiquement réalisée de façon quotidienne sur

plusieurs semaines. De plus, plusieurs études suggèrent une augmentation de la toxicité radio induite chez les obèses ; il n'est cependant pas impossible que cela soit dû à des facteurs de confusion comme les comorbidités tel que le diabète [62]. La situation est similaire lorsqu'il s'agit de discuter des indications chirurgicales, l'obésité étant associée à des risques anesthésiques supérieurs et des complications postopératoires plus importantes. À nouveau, les comorbidités associées doivent être prises en compte.

Il est important de prendre en compte les comorbidités et les co-médications

Les patients en surpoids ou obèses présentent plus de comorbidités, notamment cardiovasculaires, que les patients avec un IMC normal. C'est par cet aspect, plus que par la valeur brute de l'indice de masse corporelle, que va pouvoir se discuter des adaptations thérapeutiques, qu'il s'agisse des discussions sur le risque anesthésique ou dans le choix des traitements systémiques. Ces patients présentent, en outre, de fréquentes poly-médications (antidiabétique, hypocholestérolémiant, antihypertenseur). En pratique clinique, il est donc essentiel d'être particulièrement vigilant pour savoir identifier les possibles interactions médicamenteuses avec les médicaments anticancéreux. À l'inverse, certains anticancéreux tels que les inhibiteurs de mTOR augmentent eux le risque de déséquilibre glycémique tandis que les traitements anti-angiogéniques induisent un risque d'hypertension. Il pourra alors s'avérer nécessaire d'adapter les traitements de fond des patients, et de dépister les risques de complications cardiovasculaires.

Le cas particulier des patients ayant eu une chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique est une approche thérapeutique possible pour certains patients présentant une obésité sévère. Plusieurs techniques restrictives sont recommandées : l'anneau gastrique ajustable, la sleeve gastrectomie et le bypass gastrique. Les patients ayant subi une de ces interventions doivent être absolument supplémentés en vitamines, calcium et fer, de façon plus ou moins prolongée selon le type d'intervention. Le propos n'est pas ici d'entrer dans le détail des indications mais plutôt d'alerter les praticiens sur cette particularité. Il convient en outre de préciser que la technique du bypass gastrique a pour conséquence une malabsorption qu'il est important de connaître avant de discuter d'un traitement anticancéreux par voie orale, la pharmacocinétique des molécules n'ayant pas été évaluée dans ce contexte particulier.

Conclusion

Les liens entre obésité et cancer prennent une importance croissante dans les réflexions en oncologie au travers notamment de la publication de recommandations spécifiques, soulignant les spécificités de prise en charge mais aussi les fausses

convictions à éviter (valeur pronostique non systématiquement intrinsèquement péjorative, contrairement à ce qui est communément admis, modalités d'adaptations posologiques). L'enjeu de la gestion des comorbidités mérite d'être particulièrement souligné, justifiant le développement d'outils de coordination entre les parcours nutrition et cancer, trop souvent à ce jour considéré parallèlement et non de façon globale. L'obésité est en outre une source d'inégalité sociale en santé. Les associations de patients et les sociétés savantes soulignent la nécessité d'adapter l'ensemble de la chaîne de soins du médecin traitant aux spécialistes et il est important pour les praticiens en oncologie de connaître non seulement les liens entre obésité/

surpoids et cancer tel que présentés dans cet article mais aussi les enjeux de santé publique et d'organisation des soins. Des approches communes méritent d'être soulignées : nécessité de développer la prévention, adaptation de l'offre de soins, identification de centres experts, recherche de nouvelles approches préventives et thérapeutiques, tout en développant l'implication des patients et les liens ville/hôpital. C'est dans cette optique qu'a été initié en 2010 un plan obésité sous l'égide du Pr Arnaud Basdevant et des liens seront attendus avec les politiques de santé issues des plans cancer.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016;387:1377-96.
- [2] Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980-2013: a systematic analysis. *Lancet* 2014;384:766-81.
- [3] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86.
- [4] Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens GA, Ezzati M, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16:36-46.
- [5] van Kruijsdijk RCM, van der Wall E, Visseren FLJ. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2569-78.
- [6] Emery C, Dinet J, Lafuma A, Sermet C, Khoshnood B, Fagnani F. Évaluation du coût associé à l'obésité en France. *Presse Med* 2007;36:832-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2006.12.031>.
- [7] ObEpi-Roche 2012. Enquête nationale sur l'obésité et le surpoids; 2012 [http://www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/obepi_2012.pdf] (accessed April 16, 2016)).
- [8] Basdevant A. Médecine et chirurgie de l'obésité. Lavoisier; 2011.
- [9] Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
- [10] Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 2014;384:755-65.
- [11] Renehan AG, Soerjomataram I, Tyson M, Egger M, Zwahlen M, Coebergh JW, et al. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer J Int Cancer* 2010;126:692-702.
- [12] Marmot M, Atinmo T, Byers T, Chen J, Hirohata T, Jackson A, et al. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC, US: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research; 2007.
- [13] Vucenik I, Stains JP. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1271:37-43.
- [14] Robinson MK, Mogensen KM, Casey JD, McKane CK, Moromizato T, Rawn JD, et al. The relationship among obesity, nutritional status, and mortality in the critically ill. *Crit Care Med* 2015;43:87-100.
- [15] Greenlee H, Shi Z, Sardo Molmenti CL, Rundle A, Tsai WY. Trends in obesity prevalence in adults with a history of cancer: results from the US national health interview survey, 1997 to 2014. *J Clin Oncol* 2016;34:3133-40.
- [16] Ligibel JA, Alfano CM, Hershman D, Ballard RM, Bruinooge SS, Courneya KS, et al. Recommendations for obesity clinical trials in cancer survivors: American Society of Clinical Oncology Statement. *J Clin Oncol* 2015;33:3961-7.
- [17] Rock CL, Flatt SW, Byers TE, Colditz GA, Demark-Wahnefried W, Ganz PA, et al. Results of the exercise and nutrition to enhance recovery and good health for you (ENERGY) trial: a behavioral weight loss intervention in overweight or obese breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2015;33:3169-76.
- [18] Bell JA, Hamer M, Batty GD, Singh-Manoux A, Sabia S, Kivimäki M. Incidence of metabolic risk factors among healthy obese adults. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:871-3.
- [19] Hellawell GO, Turner GDH, Davies DR, Poulson R, Brewster SF, Macaulay VM. Expression of the Type 1 insulin-like growth factor receptor is up-regulated in primary prostate cancer and commonly persists in metastatic disease. *Cancer Res* 2002;62:2942-50.
- [20] Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2004;4:505-18.
- [21] Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol* 2010;11:530-42.
- [22] Rowlands M-A, Gunnell D, Harris R, Vatten LJ, Holly JM, Martin RM. Circulating insulin-like growth factor (IGF) peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer J Int Cancer* 2009;124:2416-29.
- [23] Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, Chavelas C, Dalamaga M, Alexe DM, et al. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1102-7.
- [24] Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeidler KM, Slomovitz BM, Bray MS, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 2006;106:2376-81.
- [25] Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1688-94.
- [26] Koda M, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Cascio S, Colucci G, Russo A, et al. Expression of the obesity hormone leptin and its receptor correlates with hypoxia-inducible factor-1 alpha in human colorectal cancer. *Ann Oncol* 2007;18(Suppl. 6) [vi116-119].
- [27] Koda M, Sulkowska M, Winciewicz A, Kanczuga-Koda L, Musiatowicz B, Szymanska M, et al. Expression of leptin, leptin receptor, and hypoxia-inducible factor 1 alpha in human endometrial cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1095:90-8.
- [28] Sakakibara T, Hibi K, Koike M, Fujiwara M, Koderia Y, Ito K, et al. Plasminogen activator

- inhibitor-1 as a potential marker for the malignancy of colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005;93:799-803.
- [29] Steiner E, Pollock K, Hasenclever D, Schorrmann W, Hermes M, Schmidt M, et al. Role of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) for prognosis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:569-76.
- [30] Look MP, van Putten WJ, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C, et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:116-28.
- [31] Rojano-Rodríguez ME, Valenzuela-Salazar C, Cárdenas-Lailson LE, Romero Loera LS, Torres-Olalde M, Moreno-Portillo M. C-reactive protein level in morbidly obese patients before and after bariatric surgery. *Rev Gastroenterol Mexico* 2014;79:90-5.
- [32] Heikkilä K, Harris R, Lowe G, Rumley A, Yarnell J, Gallacher J, et al. Associations of circulating C-reactive protein and interleukin-6 with cancer risk: findings from two prospective cohorts and a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2009;20:15-26.
- [33] Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, Pandey MK, Sethi G. Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem Pharmacol* 2006;72:1605-21.
- [34] Heikkilä K, Ebrahim S, Lawlor DA. Systematic review of the association between circulating interleukin-6 (IL-6) and cancer. *Eur J Cancer* 1990 2008;44:937-45.
- [35] Group TEH and BCC. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:606-16.
- [36] Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1531-43.
- [37] Diep CH, Daniel AR, Mauro LJ, Knutson TP, Lange CA. Progesterone action in breast, uterine, and ovarian cancers. *J Mol Endocrinol* 2015;54:R31-53.
- [38] O'Flanagan CH, Bowers LW, Hursting SD. A weighty problem: metabolic perturbations and the obesity-cancer link. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2015;23:47-57.
- [39] Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480-4.
- [40] Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013;500:541-6.
- [41] Antoun S. [Malnutrition in oncology: frequent symptoms, insufficiently detected and management]. *Bull Cancer (Paris)* 2009;96:637.
- [42] Parekh N, Chandran U, Bandera EV. Obesity in cancer survival. *Annu Rev Nutr* 2012;32.
- [43] Waalkes S, Merseburger AS, Kramer MW, Herrmann TRW, Wegener G, Rustemeier J, et al. Obesity is associated with improved survival in patients with organ-confined clear-cell kidney cancer. *Cancer Causes Control* 2010;21:1905-10.
- [44] Barret M, Malka D, Aparicio T, Dalban C, Locher C, Sabate J-M, et al. Nutritional status affects treatment tolerability and survival in metastatic colorectal cancer patients: results of an AGEO prospective multicenter study. *Oncology* 2011;81:395-402.
- [45] Prado CMM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008;9:629-35.
- [46] Renfro LA, Loupakis F, Adams RA, Seymour MT, Heinemann V, Schmoll H-J, et al. Body mass index is prognostic in metastatic colorectal cancer: pooled analysis of patients from first-line clinical trials in the ARCAD database. *J Clin Oncol* 2016;34:144-50.
- [47] Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016;388:776-86.
- [48] Buijs N, Schueren MA, van der van B, Langius JA, Leemans CR, Kuik DJ, et al. Perioperative arginine-supplemented nutrition in malnourished patients with head and neck cancer improves long-term survival. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1151-6.
- [49] Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition – an ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr* 2015;34:335-40.
- [50] Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol* 2015;33:90-9.
- [51] Kim J, Shim S-H, Oh I-K, Yoon S-H, Lee S-J, Kim S-N, et al. Preoperative hypoalbuminemia is a risk factor for 30-day morbidity after gynecological malignancy surgery. *Obstet Gynecol Sci* 2015;58:359-67.
- [52] Araújo dos Santos C, de Oliveira Barbosa Rosa C, Queiroz Ribeiro A, de C Lanes Ribeiro R. Patient-generated subjective global assessment and classic anthropometry: comparison between the methods in detection of malnutrition among elderly with cancer. *Nutr Hosp* 2015;31:384-92.
- [53] Read JA, Crockett N, Volker DH, MacLennan P, Choy STB, Beale P, et al. Nutritional assessment in cancer: comparing the Mini-Nutritional Assessment (MNA) with the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PGSGA). *Nutr Cancer* 2005;53:51-6.
- [54] Gioulbasanis I, Martin L, Baracos VE, Thézénas S, Koinis F, Senesse P. Nutritional assessment in overweight and obese patients with metastatic cancer: does it make sense? *Ann Oncol* 2015;26:217-21. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdl501>.
- [55] Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2012;30:1553-61.
- [56] Greenman CG, Jagielski CH, Griggs JJ. Breast cancer adjuvant chemotherapy dosing in obese patients: dissemination of information from clinical trials to clinical practice. *Cancer* 2008;112:2159-65.
- [57] Madarnas Y, Sawka CA, Franssen E, Bjarnason GA. Are medical oncologists biased in their treatment of the large woman with breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2001;66:123-33.
- [58] Poikonen P, Blomqvist C, Joensuu H. Effect of obesity on the leukocyte nadir in women treated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil dosed according to body surface area. *Acta Oncol Stockh Swed* 2001;40:67-71.
- [59] Georgiadis MS, Steinberg SM, Hankins LA, Ihde DC, Johnson BE. Obesity and therapy-related toxicity in patients treated for small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:361-6.
- [60] Rosner GL, Hargis JB, Hollis DR, Budman DR, Weiss RB, Henderson IC, et al. Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from cancer and leukemia group B study 8541. *J Clin Oncol* 1996;14:3000-8.
- [61] Colleoni M, Li S, Gelber RD, Price KN, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, et al. Relation between chemotherapy dose, oestrogen receptor expression, and body-mass index. *Lancet* 2005;366:1108-10.
- [62] Hijazi H, Magné N, Levy A, Marcy PY, Lacout A, Leysalle A, et al. Features of cancer management in obese patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;85(2):193-205.



Immunotherapy and patients treated for cancer with microsatellite instability

Raphaël Colle^{1,7}, Romain Cohen^{1,2,3,7}, Delphine Cochereau^{1,3}, Alex Duval^{2,3}, Olivier Lascols⁴, Daniel Lopez-Trabada¹, Pauline Afchain¹, Isabelle Trouilloud¹, Yann Parc^{2,3,5}, Jérémie H. Lefevre^{2,3,5}, Jean-François Fléjou^{2,3,6}, Magali Svrcek^{2,3,6}, Thierry André^{1,2,3}

Received 1st November 2016

Accepted 9 November 2016

Available online: 13 December 2016

1. Department of Medical Oncology, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France
2. INSERM, Unité Mixte de Recherche Scientifique 938, Centre de Recherche Saint-Antoine, Equipe Instabilité des Microsatellites et Cancer, Equipe labellisée par la Ligue Nationale contre le Cancer, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France
3. Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, France
4. Department of Molecular Biology, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France
5. Department of Digestive Surgery, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France
6. Department of pathology, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France

Correspondence:

Thierry André, AP-HP, Saint-Antoine hospital, department of medical oncology, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France.

thierry.andre@aphp.fr

Keywords

Mismatch repair deficiency
Lynch syndrome
Immune checkpoint
Nivolumab
Endometrial cancer
Colorectal cancer

Mots clés

Cancer de l'endomètre
Cancer colorectal
Checkpoint immunitaires
Déficience du système de réparation de l'ADN

Summary

Microsatellite instability (MSI) is a tumor phenotype linked to somatic or germline (Lynch syndrome) inactivating alterations of DNA mismatch repair genes. A broad spectrum of neoplasms exhibits MSI phenotype, mainly colorectal cancer, endometrial cancer, and gastric cancer. MSI tumors are characterized by dense immune infiltration and high load of tumor neo-antigens. Growing evidence is accumulating on the efficacy of immune checkpoint inhibition for patients treated for MSI solid tumors. We present a comprehensive overview of MSI phenotype, its biological landscape and current diagnostic methods. Then we focus on MSI as a predictive biomarker of response to immune checkpoint inhibition in the context of colorectal cancer and non-colorectal tumors.

Résumé

Immunothérapie et patients traités pour cancer avec instabilité des microsatellites

L'instabilité des microsatellites (MSI) est un phénotype tumoral lié à l'inactivation somatique ou constitutionnelle (syndrome de Lynch) des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN. Un

⁷ Equal contribution.

Nivolumab
Syndrome de Lynch

large spectre de localisations tumorales présente un phénotype MSI, principalement le cancer colorectal, le cancer de l'endomètre et le cancer de l'estomac. Les tumeurs MSI sont caractérisées par un infiltrat inflammatoire important et une charge importante en néo-antigènes tumoraux. Les stratégies thérapeutiques ciblant les points de contrôle immunitaires semblent efficaces chez ces patients. Cette revue de la littérature présente les conséquences physiopathologiques et les méthodes diagnostiques du phénotype tumoral MSI, pour s'intéresser ensuite à l'épidémiologie des tumeurs MSI et aux données actualisées concernant l'immunothérapie chez les patients présentant des tumeurs MSI, cancer colorectal et autres tumeurs solides associées au phénotype MSI.

Introduction

The human tumor phenotype, referred to as microsatellite instability (MSI), is associated with inactivating alterations in mismatch repair (MMR) genes [1-3]. MSI was first observed in inherited tumors associated with Lynch syndrome (LS) and later in sporadic colorectal, gastric and endometrial cancers [4]. The MSI and microsatellite stable (MSS) tumor subtypes are mutually exclusive and represent 15% and 85% of colorectal cancers (CRC), respectively. MSI tumors develop through a distinctive molecular pathway characterized by genetic instability in numerous microsatellite DNA repeat sequences throughout the genome (for review, see [5,6]).

MMR deficiency is not a direct transforming event. Most oncogenic alterations found in MMR-deficient (dMMR) tumors are somatic mutation events that occur as a result of MSI [7-9]. The MSI process is expected to be oncogenic when it affects DNA repeat sequences that have a functional role. Over the past 20 years, studies have reported several loss of function truncating mutations in coding repeats. Mutations in some of these coding repetitive sequences undergo positive selection during tumor development due to the growth advantage they confer to tumor cells. Importantly, the MSI-driven pathway to cancer also leads to the synthesis of aberrant and potentially immunogenic neo-antigens by the tumor cells. A likely consequence is that MSI tumors are highly infiltrated with cytotoxic T cell lymphocytes (CTLs) expressing activation markers, as well as Tc1 and Th1 phenotypes [10]. More generally, elevated expression levels for CTL/Th1/cytotoxicity markers are thought to constitute strong and independent predictors of relapse and overall survival in CRC patients regardless of their molecular phenotype, with a high density of lymphocyte infiltration consistently shown to be a strong indicator for prolonged survival [11].

Two signals are required to initiate an adaptive immune response by T cells: MHC-antigen peptide recognition by the T cell receptor (TCR) and co-stimulation *via* an array of receptors interacting with cognate ligands on antigen-presenting cells (APCs). Signaling *via* inhibitory receptors is necessary to regulate co-stimulatory receptor activity to ensure a measured response. However, during cancer progression, tumor-infiltrating T cells

have been shown to display increased, chronic expression of different negative immune checkpoints (CK) like PD-1, LAG-3, and TIM-3, which cause T cells functional exhaustion and unresponsiveness [12]. These exhausted CD8T cells fail to proliferate in response to antigen and lack critical anticancer effector functions such as cytotoxicity and IFN gamma cytokine secretion [13]. Such data gives the rationale to develop antibodies that target these regulatory molecules. They are called checkpoint inhibitors (CKI) and could boost anticancer immune response. Importantly, the development of monoclonal antibodies (mAb) targeting CKI is going to revolutionize cancer therapy. Recent clinical trials demonstrated that mAb targeting PD-1/PD-L1 could induce a major response in many types of cancers [14]. However, the clinical benefit in most tumor types was only observed in about 20% of patients, thus leading to the development of comprehensive studies, which could explain differences between responders and non-responders and help generate predictive biomarkers for response to these therapies. Some reports suggest a better efficacy in tumors expressing PD-L1 and infiltrated by myeloid cells. Although PD-L1 is a predictive marker of efficacy for anti-PD-1/PD-L1 therapies, it is not an ideal marker because of poor sensitivity and specificity. Rivzi et al. made the important observation that, in lung cancer, tumors with high rates of mutation and high rates of neo-antigens share better sensitivity to PD-1 mAb [15].

Recently, it was shown that MSI tumors were likely to persist in their hostile immune microenvironment because of immune-escape and dramatic co-overexpression of CK-related proteins [16]. Based on these findings, in 2015, Le et al. evaluated the clinical activity of an anti-PD-1 CKI (pembrolizumab) in a cohort of metastatic carcinoma patients with or without MSI [17]. The results of this phase 2 study, together with results from another phase 2 study evaluating nivolumab (anti-PD-1 mAb) with or without ipilimumab (anti-CTLA-4 mAb) [18], convincingly showed that MSI status was able to predict clinical benefit from CK blockade therapy. Thus, only tumors displaying MSI are likely to respond to PD-1 blockade, suggesting that MSI neoplasms are probably a useful model to study immune determinants associated with good response to anti-PD-1/PD-L1 mAb, or more generally to CK blockade therapy.

Determination of microsatellite instability and mismatch repair deficiency

Revised guidelines for the clinical management of LS by a group of European experts recommend that testing all CRC (or individuals with CRC < 70 years) by immunohistochemistry (to identify dMMR tumors) or polymerase chain reaction (PCR; to identify MSI tumors) is useful for the identification of patients with LS (category of evidence IIb). The Mallorca group recommends the investigation of all CRC (or individuals with CRC < 70 years) by immunohistochemistry of the four MMR proteins or PCR (grade of recommendation C). These tests should be accompanied by methods that identify *MLH1* promoter methylation. Investigation of all endometrial cancers in individuals less than 70 years of age by immunohistochemistry or PCR can also be considered to improve identification (grade of recommendation C) [19]. In 2015, the European Society for medical Oncology (ESMO) recommended that every CRC patient should be tested for MSI and/or DNA MMR deficiency at the time of diagnosis as a first screen for LS [20]. The recent success of immunotherapy with PD-1 inhibition in dMMR CRC is likely to necessitate evaluation of MMR or MSI in all metastatic CRCs in the near future [17].

In tumor samples, the MSI phenotype can be determined by PCR according to international criteria [21]. It is correlated with the loss of MMR protein expression affecting *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, or *PMS2* studied by immunohistochemistry [22].

Polymerase chain reaction

Microsatellites are highly repetitive DNA sequences of one to six nucleotides distributed throughout the genome, which are frequently copied incorrectly. The MMR system is responsible for the detection and the correction of these microsatellite-copying errors. Genotyping microsatellites using PCR is a standard method to detect MSI.

Held by the National Cancer Institute (NCI), Bethesda guidelines initially recommended the use of a standard panel of 5 microsatellites composed of 2 mononucleotidic repeats (BAT-25 and BAT-26) and 3 dinucleotidic repeats (D2S123, D5S346 et D17S250) [21]. When comparing marker length between normal and tumor tissue, MSI phenotype is defined by the instability of at least 2 microsatellites. In 2002, our group proposed a panel of 5 mononucleotidic repeats that obviated the necessity to analyze simultaneously non-tumor DNA [7], panel that was approved by the NCI for the screening of MSI tumors [23], with better specificity and sensitivity than the NCI panel [8]. With this method, 2 unstable markers are sufficient to classify tumors as MSI [24]. Main pitfalls encountered in detecting MSI tumor phenotype by PCR are the contamination of DNA tumor samples by DNA from normal tissue and low levels of tumor cells, notably in the context of mucinous tumors.

Our group recently reported a high frequency of mutations for the T17 mononucleotide repeat of the chaperone HSP110 (HT17) in MSI CRC [25]. Deletion of the HT17 repeat in tumor

DNA leads to increased synthesis of a variant HSP110 isoform due to exon 9 skipping (HSP110DE9) [25,26]. We compared HT17 status with the pentaplex panel in a multicenter large cohort of patients: HT17 showed better sensitivity compared with the pentaplex panel [0.984 (95% CI: 0.968 to 0.995) versus 0.951 (95% CI: 0.925 to 0.972)] and similar specificity [0.997 (95% CI: 0.989 to 1.000) for both] for the detection of MSI. Thus, HT17 DNA repeat seems to constitute a superior marker for the diagnosis of MSI phenotype in patients with CRC compared with the standard pentaplex panel [9].

Immunohistochemistry

Immunohistochemistry allows studying the expression of MMR proteins on histological section. Physiologically, these proteins are ubiquitous and are located in the nucleus. They are particularly expressed in cells of the lower third of the crypts of mucosae, in stromal elements such as inflammatory cells and/or endothelial cells. Immunohistochemical testing consists in looking for the loss of expression of the studied protein by tumor cells, the two copies of the gene being inactivated in MSI tumors. The presence of nuclear staining in tumor cells, even when it is focal and weak, is good evidence of intact MMR protein. Each protein is considered lost if there is a complete loss of nuclear staining in tumor cells. An internal positive control (intact nuclear staining of stromal elements such as inflammatory cells and/or endothelial cells) is required for adequate evaluation. Cases showing a complete absence of nuclear staining pattern in both tumor cells and stromal elements are deemed uninterpretable. In this case, repeating the stain in search for positive non-neoplastic stromal or inflammatory cells should be done [27]. In some cases, the staining of internal controls can be stronger than the positive tumor cells; this staining has to be followed by molecular MSI analysis to confirm the presence of a defective DNA MMR system [28].

In their functional state, MMR proteins form heterodimers: *MLH1* builds a functional complex with *PMS2* (MutS α) and *MSH2* dimerizes with *MSH6*, forming MutL α [29,30]. *MLH1* and *MSH2* proteins are the obligatory partners of their respective heterodimers. Mutations in the *MLH1* or *MSH2* gene result in proteolytic degradation of the respective dimer and consequent loss of both the obligatory and the secondary partner proteins. Loss of *MLH1* and *MSH2* proteins is exclusive, e.g. it concerns only one of the two proteins. In case of loss of *MLH1* protein expression, a concurrent loss of *PMS2* protein expression is also observed. In the same way, the extinction of *MSH2* protein leads to concurrent extinction of *MSH6*. On the contrary, a mutation in one of the secondary genes, i.e. *PMS2* or *MSH6*, does not usually lead to concurrent loss of the obligatory proteins (*MLH1* or *MSH2*, respectively), probably due to interactions with other components of the MMR system such as *MSH3*, *MLH3*, and *PMS1*. The extinction of *MSH2*, *MSH6* and *PMS2*, although not absolute, is a good argument in favor of a germline mutation of

the gene. Loss of MLH1 protein expression can be related to either a germline mutation of *MLH1*, or a methylation of its promoter (in sporadic cases). It is worth noting that a constitutional 3' end deletion of *EPCAM*, which is immediately upstream of the *MSH2* gene, may cause LS through epigenetic silencing of *MSH2*, thus leading to a loss of MSH2 protein expression [31]. Double somatic hits in *MSH2* may also occur in patients with MSH2-negative tumors, consequently not related with LS [32,33].

Immunohistochemistry is an inexpensive and low time-consuming technique. It is routinely used in departments of pathology. It is an extremely sensitive technique, useable even for a small tumor sample (biopsy, mucinous adenocarcinoma which can be responsible of false negatives with molecular methods, rectal cancer nearly sterilized by neo-adjuvant radiotherapy). Moreover, in contrast to MSI testing, immunohistochemistry can help identify the affected gene, therefore directing germline mutation analysis to one gene, saving unnecessary analysis of other MMR genes [22].

Earlier studies focusing on MLH1 and MSH2 suggested that immunohistochemistry had lower sensitivity (85%) than MSI testing (93%) in predicting germline mutation [27]. When the four MMR proteins are tested, the correlation between the loss of MMR protein expression and MSI testing is excellent. In three main series including 1144, 1066 and 1119 patients suffering from CRC, sensitivities for detection of MSI tumors by immunohistochemistry were 92%, 93% and 94% respectively [22,34,35]. In this setting, immunohistochemical analysis could replace microsatellite analysis of tumor DNA as the practical first-line screening test.

Immunohistochemistry is reliable in screening for mutations that result in truncation or degradation of the protein. However, false positives are possible in case of missense mutations, which result in mutant proteins that are catalytically inactive, but antigenically intact [36]. Moreover, a reduction of the intensity of staining for MSH6 has been described in rectal cancers after neo-adjuvant chemoradiation [37]. In these cases, pre-treatment endoscopic biopsies, rather than operative material, may be used as the primary material for immunohistochemistry. The heterogeneity of practices of fixation of tissue samples decreases the sensibility of the technique. In our experience, best results are obtained with samples fixed in 10% formalin. We should bear in mind that immunohistochemical techniques are not standardized enough and not perfectly reproducible. Thus, immunohistochemistry should only be performed in a specialized setting by experienced pathologists and staining results have to be evaluated with feedback of the molecular background of the tumor [28].

Next-generation sequencing

Next-generation sequencing (NGS) is becoming a widespread tool in profiling tumor genomic. NGS has been proposed as a

diagnostic method to detect MSI tumors, hypothesizing that the mutational load of a multigene panel may accurately exclude pMMR cancers. Stadler et al. reported the analysis of 224 patients whose CRC had been profiled using a custom NGS assay [38]. Among these patients, 28 (13%) harbored dMMR tumors and 196 (87%) pMMR CRC. All tumors with less than 20 mutations ($n = 193$) were pMMR. Of 31 CRC with 20 mutations or more, 28 (90%) were dMMR; the 3 remaining CRC harbored *POLE* mutation and exhibited a hypermutator phenotype with more than 150 mutations (median number of mutations among dMMR tumors: 50). However, NGS remains restricted to highly specialized laboratories and requires high-quality samples from both tumor and normal tissues. Secondly, Stadler et al. used a custom multigene panel, consisting of deep sequencing of all exons and selected introns of 341 cancer-associated genes; consensus about NGS gene panel has to be found, as well as specific mutational load cut-off. NGS may be in the near future an attractive method to discriminate pMMR versus dMMR and *POLE*-mutated tumors.

MSI colorectal cancer

Epidemiology

MSI CRC are associated with specific clinico-pathological characteristics: proximal colon, poor differentiation, mucinous component, high level of inflammatory infiltrate. They represent 15% to 20% of stage II and III CRC and are associated with better prognosis than pMMR tumors [39–43]. Fluoropyrimidine-based chemotherapy is not indicated in the adjuvant setting for patients with stage II dMMR CRC, given their favorable survival and the lack of impact of chemotherapy in this situation. Oxaliplatin-based chemotherapy remains the standard of treatment for patients with stage III CRC, regardless of their MMR status [39,41,44–46].

Representing approximately 5% of metastatic CRC, dMMR CRC prevalence is inferior in advanced diseases (stage IV) than in stage II and III tumors. This lower frequency highlights the weakened capacity for dMMR CRC to develop metastasis. In metastatic stage, dMMR status is associated with poor prognosis. Among 3063 patients with stage IV CRC included in 4 randomized phase III trials, those with dMMR tumors ($n = 153$, 5%) harbored reduced progression-free and overall survivals than patients with pMMR tumors (hazard ratio = 1.33, 95%CI: 1.12–1.54; hazard ratio = 1.35, 95%CI: 1.13–1.61, respectively) [47]. dMMR CRC are strongly associated with *BRAFV600E* mutation: there are 35% of *BRAFV600E*-mutated tumors among dMMR mCRC, and 21% of dMMR tumors among *BRAFV600E*-mutated mCRC [47]. Actually, dMMR and *BRAFV600E*-mutated CRC are clustered together in the CMS 1 (consensus molecular subtype), which is characterized by favorable disease-free survival but dramatic prognosis after relapse [48]. Taking into account the negative impact of *BRAFV600E* mutation helps to decipher the prognostic profile of dMMR mCRC. Thus, the observed

unfavorable prognosis of patients with dMMR mCRC may be partially due to *BRAF*V600E mutation [47,49].

Sporadic and inherited dMMR colorectal cancer

Standard immunohistochemical and biomolecular analysis are useful to distinguish sporadic dMMR and LS-related tumors. dMMR CRC with *MLH2*/*MSH6*, or isolated *MSH6* or *PMS2* loss of expression, should be considered as LS-related tumors, regardless of *BRAF* mutational status, and patients should be addressed for an oncogenetic research. It is important to note that patients with constitutional mutation of a MMR gene may be diagnosed with a *BRAF*V600E-mutated tumor [50,51]. On the opposite, dMMR CRC with *MLH1* loss of expression may be from sporadic or inherited origin. Therefore, analysis of *BRAF* mutational status and *MLH1* promoter methylation should be performed for *MLH1*-negative CRC. Sporadic *MLH1*-negative tumors are *BRAF*V600E-mutated and/or harbor *MLH1* promoter hypermethylation. LS *MLH1*-negative CRC are *BRAF* wild-type without hypermethylation of *MLH1* promoter. Thus, algorithms have been developed to distinguish patients with dMMR CRC who should be searched for a constitutional mutation of MMR genes and those who should not (figure 1) [52–58]. However, double somatic mutations responsible for dMMR CRC have been reported in *MLH1* and *MSH2* genes; thus unmethylated *MLH1*-negative CRC and *MSH2*-negative tumors may not be due to LS [32,33].

Immunotherapy and dMMR colorectal cancer

CK inhibition is a promising strategy for dMMR CRC. Proof-of-concept results published in the *New England Journal of Medicine* by Le et al. showed 40% of objective response with pembrolizumab for patients with dMMR CRC versus 0% for those with pMMR tumors [17]. Updated analysis confirmed the high clinical activity of this anti-PD-1 mAb for dMMR mCRC. Objective response rate (ORR) was 50% for dMMR tumors ($n = 28$) and 0%

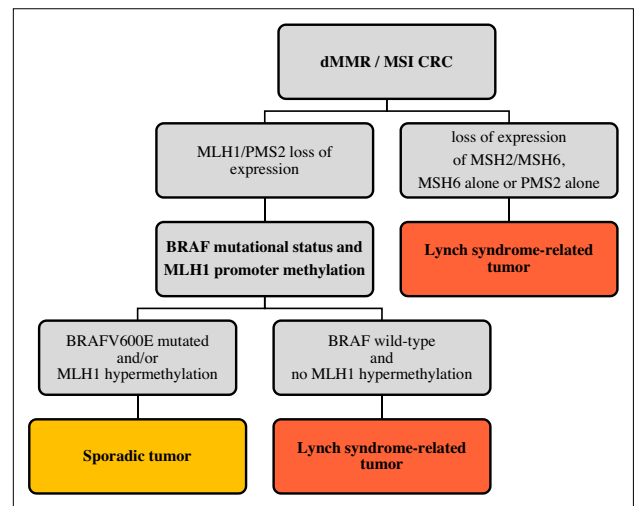


FIGURE 1

Algorithm for the identification of sporadic colorectal cancers and tumors associated with Lynch syndrome

for pMMR CRC ($n = 25$). Median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were not reached in the dMMR cohort versus 2.4 months and 6 months in the pMMR cohort respectively (HR = 0.135, 95% CI: 0.043–0.191, $P < 0.0001$ and HR = 0.247, 95% CI: 0.117–0.589, $P = 0.001$, respectively) (table I) [59]. Pembrolizumab is currently compared in a phase 3 randomized study with first-line standard of care chemotherapy in patients with dMMR mCRC with cross-over at progression (KEYNOTE-177; NCT02563002) (table II).

Other CKI are currently evaluated for patients with dMMR mCRC. Notably, nivolumab, another anti-PD-1 mAb, has been tested alone or in combination with ipilimumab, an anti-CTLA-4 mAb. Preliminary results presented at the ESMO 2016 Congress

TABLE I

Immune checkpoint inhibition in metastatic colorectal cancer

	Number of patients	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD (%)	NE (%)	PFS (months)	OS (months)
Pembrolizumab 10 mg/kg								
dMMR/MSI	28	11	46	32	4	7	NR	NR
pMMR/MSS	25	0	0	4	11	40	2.3	5.98
Nivolumab 3 mg/kg								
dMMR/MSI	47	0	26	30	36	9	5.3	17.1
Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg								
dMMR/MSI	27	0	33	52	11	0	NR	NR
pMMR/MSS	10	0	0	20	70	10	1.3	3.7

CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progression disease; NE: not evaluable; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; NR: not reached; dMMR: deficient mismatch repair; pMMR: proficient mismatch repair; MSI: microsatellite instability; MSS: microsatellite stable.

TABLE II
Ongoing trials evaluating immune checkpoint inhibition in MSI tumors

Study identifier	Phase	Drug treatment	Drug mechanism	Tumor type	Current status	French participating center
NCT02646748	1	Pembrolizumab INCB039110 INCB050465	Anti-PD-1 mAb JAK1 inhibitor PI3K-delta inhibitor	Advanced and metastatic dMMR/MSI cancers	Recruiting	Yes
NCT02628067	2	Pembrolizumab	Anti-PD-1 mAb	Advanced and metastatic MSI non-colorectal tumors	Recruiting	Yes
NCT01876511	2	Pembrolizumab	Anti-PD-1 mAb	Advanced and metastatic MSI cancers	Recruiting	No
NCT02563002	3	Pembrolizumab versus chemotherapy	Anti-PD-1 mAb	Stage IV dMMR/MSI colorectal cancers	Recruiting	Yes
NCT02060188	2	Nivolumab plus Ipilimumab	Anti-PD-1 mAb Anti-CTLA-4 mAb	Stage IV MSI colorectal cancers	Recruiting	Yes
NCT02912559	3	Atezolizumab plus FOLFOX versus FOLFOX	Anti-PD-L1 mAb	Stage III dMMR/MSI colorectal cancers	Not yet recruiting	No

showed encouraging antitumor activity in patients with dMMR CRC ($n = 100$) [18]. Seventy patients received nivolumab 3 mg/kg alone (N3) and 30 patients nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg (N3 + I1) for 4 cycles (Q3W) followed by nivolumab alone 3 mg/kg until disease progression or unacceptable toxicity (Q2W). ORR were 25.5% (N3) and 33.3% (N3 + I1), with durable responses observed with both monotherapy and combination therapy. Only 1 partial response (5%) was reported in the pMMR cohort ($n = 20$). Median PFS among dMMR patients receiving N3 and N3 + I1 were 5.3 months and not yet reached. Median OS were 17.1 months and not yet reached, respectively. The safety profile of nivolumab with or without ipilimumab was acceptable with 14.3% (N3) and 26.7% (N3 + I1) of grade 3-4 treatment-related adverse events and only 6 treatment discontinuations (16.1%) related with drugs toxicities. Interestingly, clinical activity was observed regardless of *BRAF* mutational status (17% of *BRAF*V600E-mutated tumors in the dMMR cohort), *KRAS* mutational status and PD-L1 expression levels. Only 1 partial response (5%) was reported in the pMMR cohort ($n = 20$). Even if no biomarker has yet been discovered among MSI tumors, MMR deficiency may be considered as a predictive biomarker for the efficacy of CKI. Thus, patients with metastatic dMMR CRC should be systematically identified because of the potential innovative therapeutic opportunities offered in the ongoing clinical trials (table II).

MSI non-colorectal cancers

Epidemiology

Most of studies on MSI phenotype focusing on CRC and detection techniques used being heterogeneous, epidemiological data on MSI non-colorectal cancers are incomplete. Endometrial, gastric,

hepatocellular, thyroid carcinomas, melanoma, and sebaceous tumors harbor a MSI-high phenotype in more than 10% of cases. Ovarian and cervical cancers, oesophageal adenocarcinomas, soft tissue sarcomas, head and neck squamous cell carcinomas, kidney cancers and Ewing's sarcoma harbor a MSI phenotype in between 2 and 10% of cases. Finally, less than 2% of cutaneous squamous cell or basocellular carcinomas, prostate and non-small-cell lung cancers, osteosarcomas, glioblastomas, pancreas, breast and urothelial cancers and germ cell tumors exhibit MSI. This phenotype is rare in non-Hodgkin lymphomas (2%); however it is specifically associated with immunodeficiency-related lymphomas (table III) [4,60,61].

Approximately 20 to 30% of endometrial carcinomas harbor MMR deficiency [62–64]. MSI endometrial tumors are associated with high grade, vascular emboli and lymphatic invasion. More frequent in endometrioid tumors (30–40%), MSI phenotype is rarely observed in serous ovarian cancers (2%) but mainly related to LS [63,65].

In ovarian cancer, MMR deficiency is observed in around 10% of tumors and occurs in all histological subtypes of ovarian cancer, with endometrioid and mucinous cancers being most frequently affected. No association between MSI phenotype and prognosis has been described [66–68]. In the context of LS, dMMR tumors are associated with endometrioid low grade type and early stage disease [69].

Little is known about MSI gastric adenocarcinoma (8 to 22% of all gastric epithelial cancers). However several studies showed an association between MSI phenotype and lower stage, older age and intestinal histological subtype [70–72]. Thus, despite the fact that MSI phenotype is a promising biomarker of efficacy for immunotherapy in a broad spectrum of tumors, clinical and

TABLE III
Frequency of MSI phenotype in solid and hematological neoplasms

Tumor type	Percentage
Endometrial cancer [4,63,64]	26–33
Colorectal cancer	
Localized [44,73,74]	15–20
Metastatic [47,75]	3–12
Gastric cancer [4,71,72]	8–22
Pancreatic cancer [76,77]	8–17
Esophageal cancer [78]	7
Ovarian cancer [68]	10
Hepatocarcinoma [4,79]	2–16
Prostate cancer [4,60]	2
Head and neck cancer [4,60]	2
Melanoma [4,60]	1
Glioblastoma [4,60]	1
Non-Hodgkin Lymphomas [61]	2

molecular characterization of those MSI tumors remains incomplete.

Immunotherapy and dMMR non-colorectal cancers

The phase 2 trial evaluating pembrolizumab in dMMR tumors was designed with a specific cohort including non-colorectal dMMR metastatic tumors ($n = 30$): endometrial cancers ($n = 9$), ampullary cancers ($n = 7$), pancreatic cancers ($n = 4$), small

TABLE IV
Clinical efficacy of pembrolizumab in MSI non-colorectal carcinomas

Primary location	Number of patients	CR	PR	SD	PD
Endometrial	8	2	4	2	–
Ampullary/biliary	6	2	–	3	1
Small bowel	4	1	2	1	–
Gastric	3	1	1	–	1
Pancreas	3	–	2	1	–
Sarcoma	1	–	–	–	1
Prostate	1	1	–	–	–

CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progression disease.

bowel carcinomas ($n = 4$), gastric cancers ($n = 3$) and others ($n = 3$). Pembrolizumab demonstrated impressive clinical activity with an objective response rate of 53%, of which 9 complete responses (30%) and 7 partial responses (23%) (table IV). The 1-year progression-free survival rate was 57% and the 1-year overall survival rate 81% [80]. Following these major response rates in MSI tumors, several trials have already started with immunotherapy treatment. Some of them chose MSI phenotype as main inclusion criteria (table II) whatever the type of primitive tumor, other trials are currently recruiting patients with tumors harboring frequent MSI phenotype such as endometrial and gastric cancers.

Constitutive mismatch repair deficiency

Individuals with bi-allelic germline mutation in MMR genes suffer from constitutive MMR deficiency (CMMRD). This rare syndrome (reported in less than 200 patients) is associated with early-onset tumors such as CRC, brain tumors, sarcomas, lymphomas and leukemia [81]. CMMRD is characterized by MMR deficiency, and eventually MSI phenotype in both tumor cells and immortalized lymphoblastoid cells. Presence of MSI phenotype and tolerance to methylation in lymphoblastoid cell lines define CMMRD patients, as well as the identification of bi-allelic, deleterious germline MMR defects [82].

Glioblastoma multiforme due to CMMRD exhibit the highest mutational load among human cancers [83]. Interestingly, 2 cases have been reported about siblings treated with nivolumab for recurrent CMMRD glioblastoma multiforme. Nivolumab demonstrated high clinical activity with profound and durable responses in both cases, whereas survival is usually inferior to 6 months after recurrence [84]. Thus, CKI may be a major breakthrough for the treatment of CMMRD-related tumors.

Conclusion

MMR deficiency is a driver of carcinogenesis is a large spectrum of human cancers. From sporadic origin or inherited (mainly related to LS, rarely due to CMMRD), MMR deficiency is responsible for MSI phenotype and can be detected through immunohistochemistry, PCR or NGS. Immune CKI is highly active in MSI/dMMR CRC and non-colorectal cancers, whereas immunotherapy is ineffective for patients with MSS CRC. Thus, MSI phenotype and MMR deficiency may be considered as positive predictive biomarkers for CKI efficacy. Determination of MSI or MMR status may be mandatory for tumors with high prevalence of MSI phenotype but this frequency cut-off remains to be defined. Clinical trial enrollment should be systematically considered for patients treated for MSI/dMMR cancers.

Disclosure of interest: Thierry André declares: consulting for Roche, AMGEN; Honoraria from Baxter, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Lilly, MSD, Merck Serono, Novartis, Sanofi, Servier.
The other authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkänen L, Mecklin JP, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993;260:812–6.
- [2] Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993;75:1027–38.
- [3] Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993;363:558–61.
- [4] Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 2016;22:1342–50.
- [5] Duval A, Hamelin R. Mutations at coding repeat sequences in mismatch repair-deficient human cancers toward a new concept of target genes for instability. *Cancer Res* 2002;62:2447–54.
- [6] Hamelin R, Chalastanis A, Colas C, El Bchiri J, Mercier D, Schreurs A-S, et al. Clinical and molecular consequences of microsatellite instability in human cancers. *Bull Cancer* 2008;95:121–32.
- [7] Suraweera N, Duval A, Reperant M, Vaury C, Furlan D, Leroy K, et al. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology* 2002;123:1804–11.
- [8] Buhard O, Cattaneo F, Wong YF, Yim SF, Friedman E, Flejou J-F, et al. Multipopulation analysis of polymorphisms in five mononucleotide repeats used to determine the microsatellite instability status of human tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:241–51.
- [9] Buhard O, Lagrange A, Guilloix A, Colas C, Chouchène M, Wanherdick K, et al. HSP110 T17 simplifies and improves the microsatellite instability testing in patients with colorectal cancer. *J Med Genet* 2016;53:377–84.
- [10] Lothe RA, Peltomäki P, Meling GI, Aaltonen LA, Nyström-Lahti M, Pylkkänen L, et al. Genomic instability in colorectal cancer: relationship to clinicopathological variables and family history. *Cancer Res* 1993;53:5849–52.
- [11] Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006;313:1960–4.
- [12] Blackburn SD, Shin H, Haining WN, Zou T, Workman CJ, Polley A, et al. Coregulation of CD8+ T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection. *Nat Immunol* 2009;10:29–37.
- [13] Ferris RL, Lu B, Kane LP. Too much of a good thing? Tim-3 and TCR signaling in T cell exhaustion. *J Immunol* 2014;193:1525–30.
- [14] Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015;27:450–61.
- [15] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015;348:124–8.
- [16] Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov* 2015;5:43–51.
- [17] Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509–20.
- [18] Overman MJ, Kopetz S, Lonardi S, McDermott R, Leone F, Leach J, et al. Nivolumab ± ipilimumab treatment (Tx) efficacy, safety, and biomarkers in patients (Pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): results from the CheckMate-142 study. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl. 6) [abstract 479P].
- [19] Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013;62:812–23.
- [20] Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MWY, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the Familial Risk – colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 2015;33:209–17.
- [21] Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A national cancer institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:5248–57.
- [22] Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352:1851–60.
- [23] Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, Chapelle AD, Ruschhoff J, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261–8.
- [24] Goel A, Nagasaka T, Hamelin R, Boland CR. An optimized pentaplex PCR for detecting DNA mismatch repair-deficient colorectal cancers. *PLoS One* 2010;5:e9393.
- [25] Dorard C, de Thonel A, Collura A, Marisa L, Svrcek M, Lagrange A, et al. Expression of a mutant HSP110 sensitizes colorectal cancer cells to chemotherapy and improves disease prognosis. *Nat Med* 2011;17:1283–9.
- [26] Collura A, Lagrange A, Svrcek M, Marisa L, Buhard O, Guilloix A, et al. Patients with colorectal tumors with microsatellite instability and large deletions in HSP110 T17 have improved response to 5-fluorouracil – based chemotherapy. *Gastroenterology* 2014;146:401–11.
- [27] Shia J. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part I. The utility of immunohistochemistry. *J Mol Diagn* 2008;10:293–300.
- [28] Overbeek LH, Ligtenberg MJL, Willems RW, Hermens RPMG, Blok WAM, Dubois SV, et al. Interpretation of immunohistochemistry for mismatch repair proteins is only reliable in a specialized setting. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1246–51.
- [29] Kadyrov FA, Dzantiev L, Constantin N, Modrich P. Endonucleolytic function of MutLα in human mismatch repair. *Cell* 2006;126:297–308.
- [30] Acharya S, Wilson T, Gradia S, Kane MF, Guerrette S, Marsischky GT, et al. hMSH2 forms specific mismatch-binding complexes with hMSH3 and hMSH6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:13629–34.
- [31] Ligtenberg MJL, Kuiper RP, Chan TL, Goossens M, Hebeda KM, Voorendt M, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009;41:112–7.
- [32] Sourrouille I, Coulet F, Lefevre JH, Colas C, Eyries M, Svrcek M, et al. Somatic mosaicism and double somatic hits can lead to MSI colorectal tumors. *Fam Cancer* 2012;12:27–33.
- [33] Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WAG, Goossens M, Ouchene H, Hendriks-Cornelissen SJB, et al. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology* 2014;146:643–6.
- [34] Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent DJ, et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol* 2002;20:1043–8.
- [35] Engel C, Forberg J, Holinski-Feder E, Pagenstecher C, Plaschke J, Kloor M, et al. Novel strategy for optimal sequential application of clinical criteria, immunohistochemistry and microsatellite analysis in the diagnosis of

- hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2006;118:115-22.
- [36] Peltomäki P, Vasen H. Mutations associated with HNPCC predisposition – update of ICG-HNPCC/INSIGHT mutation database. *Dis Markers* 2004;20:269-76.
- [37] Bao F, Panarelli NC, Rennert H, Sherr DL, Yantiss RK. Neoadjuvant therapy induces loss of MSH6 expression in colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1798-804.
- [38] Stadler ZK, Battaglin F, Middha S, Hechtman JF, Tran C, Cercek A, et al. Reliable detection of mismatch repair deficiency in colorectal cancers using mutational load in next-generation sequencing panels. *J Clin Oncol* 2016;34:2141-7.
- [39] Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247-57.
- [40] Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3219-26.
- [41] Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, Marsoni S, Monges G, Labianca R, et al. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:863-75.
- [42] Hutchins G, Southward K, Handley K, Magill L, Beaumont C, Stahlschmidt J, et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1261-70.
- [43] Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:466-74.
- [44] André T, Gramont de A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol* 2015;33:4176-87.
- [45] Zaanen A, Cuilliere-Dartigues P, Guilloux A, Parc Y, Louvet C, Gramont de A, et al. Impact of p53 expression and microsatellite instability on stage III colon cancer disease-free survival in patients treated by 5-fluorouracil and leucovorin with or without oxaliplatin. *Ann Oncol* 2010;21:772-80.
- [46] Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud I, Lecomte T, Coriat R, Aparicio T, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in colon cancer with microsatellite instability: a large multicenter AGEO study. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:djv438.
- [47] Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014;20:5322-30.
- [48] Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21:1350-6.
- [49] Goldstein J, Tran B, Ensor J, Gibbs P, Wong HL, Wong SF, et al. Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H). *Ann Oncol* 2014;25:1032-8.
- [50] Robinson KL, Liu T, Vandrovicova J, Halvarsson B, Clendenning M, Frebourg T, et al. Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) diagnostics. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:291-9.
- [51] Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, Hampel H, Green J, Potter JD, et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germline PMS2 mutations. *Gastroenterology* 2008;135:419-28.
- [52] Loughrey MB, Waring PM, Tan A, Trivett M, Kovalenko S, Beshay V, et al. Incorporation of somatic BRAF mutation testing into an algorithm for the investigation of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Fam Cancer* 2007;6:301-10.
- [53] Capper D, Voigt A, Bozukova G, Ahadova A, Kickingereder P, von Deimling A, et al. BRAF V600E-specific immunohistochemistry for the exclusion of Lynch syndrome in MSI-H colorectal cancer: BRAF V600E immunohistochemistry in MSI-H colorectal cancer. *Int J Cancer* 2013;133:1624-30.
- [54] Nakagawa H, Nagasaka T, Cullings HM, Notohara K, Hoshijima N, Young J, et al. Efficient molecular screening of Lynch syndrome by specific 3' promoter methylation of the MLH1 or BRAF mutation in colorectal cancer with high-frequency microsatellite instability. *Oncol Rep* 2009;21:1577-83.
- [55] Thiel A, Heinonen M, Kantonen J, Gylling A, Lahtinen L, Korhonen M, et al. BRAF mutation in sporadic colorectal cancer and Lynch syndrome. *Virchows Arch* 2013;463:613-21.
- [56] Bessa X, Ballesté B, Andreu M, Castells A, Bellosillo B, Balaguer F, et al. A prospective, multicenter, population-based study of BRAF mutational analysis for Lynch syndrome screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:206-14.
- [57] Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B, Young JP, Spurdle AB. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet* 2012;49:151-7.
- [58] Roth RM, Hampel H, Arnold CA, Yearsley MM, Marsh WL, Frankel WL. A modified Lynch syndrome screening algorithm in colon cancer: BRAF immunohistochemistry is efficacious and cost beneficial. *Am J Clin Pathol* 2015;143:336-43.
- [59] Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. Programmed death-1 blockade in mismatch repair deficient colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016;34 [abstr 103].
- [60] Dudley JC, Lin M-T, Le DT, Eshleman JR. Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade. *Clin Cancer Res* 2016;22:813-20.
- [61] Duval A, Raphael M, Brennetot C, Poirer H, Buhard O, Aubry A, et al. The mutator pathway is a feature of immunodeficiency-related lymphomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:5002-7.
- [62] Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67-73.
- [63] Zigelboim I, Goodfellow PJ, Gao F, Gibb RK, Powell MA, Rader JS, et al. Microsatellite instability and epigenetic inactivation of MLH1 and outcome of patients with endometrial carcinomas of the endometrioid type. *J Clin Oncol* 2007;25:2042-8.
- [64] Stelloo E, Jansen AML, Osse EM, Nout RA, Creutzberg CL, Ruano D, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Ann Oncol* 2016;mdw542.
- [65] Gargiolo P, Della Pepa C, Berardi S, Califano D, Scala S, Buonaguro L, et al. Tumor genotype and immune microenvironment in POLE-ultramutated and MSI-hypermethylated endometrial cancers: new candidates for checkpoint blockade immunotherapy? *Cancer Treat Rev* 2016;48:61-8.
- [66] V S, Bhagat R, C SP, V RP, Krishnamoorthy L. Microsatellite instability, promoter methylation and protein expression of the DNA mismatch repair genes in epithelial ovarian cancer. *Genomics* 2014;104:257-63.
- [67] Arzimanoglou II, Lallas T, Osborne M, Barber H, Gilbert F. Microsatellite instability differences between familial and sporadic ovarian cancers. *Carcinogenesis* 1996;17:1799-804.
- [68] Murphy MA, Wentzensen N. Frequency of mismatch repair deficiency in ovarian cancer: a systematic review. This article is a US Government work and, as such, is in the public domain of the United States of America. *Int J Cancer* 2011;129:1914-22.
- [69] Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol* 2016;2:482-90.
- [70] Toyota M, Ahuja N, Suzuki H, Itoh F, Ohe-Toyota M, Imai K, et al. Aberrant methylation in gastric cancer associated with the CpG

- island methylator phenotype. *Cancer Res* 1999;59:5438-42.
- [71] Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513:202-9.
- [72] Seo HM, Chang YS, Joo SH, Kim YW, Park Y-K, Hong SW, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of gastric cancers with the MSI-H phenotype. *J Surg Oncol* 2009;99:143-7.
- [73] Gavin PG, Colangelo LH, Fumagalli D, Tanaka N, Remillard MY, Yothers G, et al. Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. *Clin Cancer Res* 2012;18:6531-41.
- [74] Taieb J, Zaanan A, Le Malicot K, Julié C, Blons H, Mineur L, et al. Prognostic effect of BRAF and KRAS mutations in patients with stage III colon cancer treated with leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin with or without cetuximab: a post hoc analysis of the PETACC-8 trial. *JAMA Oncol* 2016;2:643.
- [75] Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang Z-Q, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011;117:4623-32.
- [76] Nakata B, Wang YQ, Yashiro M, Nishioka N, Tanaka H, Ohira M, et al. Prognostic value of microsatellite instability in resectable pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:2536-40.
- [77] Maple JT, Smyrk TC, Boardman LA, Johnson RA, Thibodeau SN, Chari ST, et al. Defective DNA mismatch repair in long-term (≥ 3 years) survivors with pancreatic cancer. *Pancreatol* 2005;5:220-8.
- [78] Farris AB, Demicco EG, Le LP, Finberg KE, Miller J, Mandal R, et al. Clinicopathologic and molecular profiles of microsatellite unstable Barrett Esophagus-associated adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2011;35:647-55.
- [79] Chiappini F, Gross-Goupil M, Saffroy R, Azoulay D, Emile J-F, Veillhan L-A, et al. Microsatellite instability mutator phenotype in hepatocellular carcinoma in non-alcoholic and non-virally infected normal livers. *Carcinogenesis* 2004;25:541-7.
- [80] Diaz LA, Uram JN, Wang H, Bartlett B, Kemberling H, Eyring A, et al. Programmed death-1 blockade in mismatch repair deficient cancer independent of tumor histology. *J Clin Oncol* 2016;34 [abstr 3003].
- [81] Lavoine N, Colas C, Muleris M, Bodo S, Duval A, Entz-Werle N, et al. Constitutional mismatch repair deficiency syndrome: clinical description in a French cohort. *J Med Genet* 2015;52:770-8.
- [82] Bodo S, Colas C, Buhard O, Collura A, Tinat J, Lavoine N, et al. Diagnosis of constitutional mismatch repair-deficiency syndrome based on microsatellite instability and lymphocyte tolerance to methylating agents. *Gastroenterology* 2015;149:1017-29.
- [83] Shlien A, Campbell BB, de Borja R, Alexandrov LB, Merico D, Wedge D, et al. Combined hereditary and somatic mutations of replication error repair genes result in rapid onset of ultra-hypermuted cancers. *Nat Genet* 2015;47:257-62.
- [84] Bouffet E, Larouche V, Campbell BB, Merico D, Borja de R, Aronson M, et al. Immune checkpoint inhibition for hypermutant glioblastoma multiforme resulting from germline biallelic mismatch repair deficiency. *J Clin Oncol* 2016;34:2206-11.



Évaluation de l'infiltrat immun dans le cancer du sein

Nina Radosevic-Robin^{1,2}, Marie Béguinot³, Frédérique Penault-Llorca^{1,2,4}

Reçu le 1^{er} novembre 2016
 Accepté le 10 novembre 2016
 Disponible sur internet le :
 13 décembre 2016

1. Centre Jean Perrin, département d'anatomie et de cytologie pathologiques, 58, rue Montalembert, 63011 Clermont-Ferrand, France
2. Inserm U1240 « Imagerie moléculaire et stratégies théranostiques (IMoST) », 58, rue Montalembert, 63011 Clermont-Ferrand, France
3. Centre Jean-Perrin, département de chirurgie oncologique, 58, rue Montalembert, 63011 Clermont-Ferrand, France
4. Université d'Auvergne, faculté de médecine, 28, place Henri-Dunant, 63000 Clermont-Ferrand, France

Correspondance :

Nina Radosevic-Robin, centre Jean-Perrin, département d'anatomie et de cytologie pathologiques, 58, rue Montalembert, BP 392, 63011 Clermont-Ferrand cedex 1, France.
nina.radosevic.robin@gmail.com

Mots clés

Cancer du sein
 Lymphocytes
 Recommandations
 Pronostic
 Prédiction
 Immunothérapie

Résumé

Les lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL, d'après *tumour-infiltrating lymphocytes* [anglais]) constituent la composante principale de l'infiltrat immun/« inflammatoire » des cancers. Ils reflètent l'intensité de la réaction immunitaire au cancer. Dans le cancer du sein, il a été démontré que la densité des TIL et leur profil phénotypique sont pronostiques et prédictifs de la réponse au traitement néoadjuvant. La densité de TIL, correspondant à une évaluation quantitative du pourcentage de la surface du stroma tumoral occupé par les TIL, est actuellement le biomarqueur le mieux développé. Une densité de TIL de 50 % et plus, au diagnostic, est associée à une meilleure survie sans rechute et survie globale et à un taux particulièrement élevé de réponse complète histologique aux traitements néoadjuvants (pour les tumeurs triple négatives et les HER2+). Le rapport entre le nombre de TIL CD8+ et TIL FoxP3+ a montré des valeurs pronostiques et prédictives similaires à celles de la densité de TIL. Ainsi la densité de TIL et le ratio CD8+/FoxP3+ sont des biomarqueurs prometteurs, qui pourraient être utilisés dans l'adaptation des traitements adjuvants et surtout néoadjuvants, ainsi que dans la sélection des patientes pour des immunothérapies. Nous présentons ici les éléments de la réponse immunitaire au cancer, les méthodes d'analyse des TIL, les preuves de leur valeur prédictive et pronostique dans le cancer du sein, et les perspectives pour l'utilisation de leurs caractéristiques en tant que biomarqueurs dans l'immunothérapie des cancers mammaires.

Keywords

Breast cancer
Lymphocytes
Recommendations
Prognosis
Prediction
Immunotherapy

■ Summary

Evaluation of the immune infiltrate in breast cancer

Tumour-infiltrating lymphocytes (TIL) are major components of the immune/"inflammatory" infiltrate found in tumour microenvironment. They reflect the intensity and the quality of the immune reaction to cancer. In breast cancer, TIL density and phenotypic profile have been demonstrated to be predictive of response to neoadjuvant treatment and of patient outcome. TIL density, currently the best-developed TIL-related biomarker, is defined as the percentage of tumour stroma surface occupied by TIL. The baseline TIL density of 50% and higher is associated with particularly high rates of pathological complete response to neoadjuvant therapy in triple negative and HER2+ breast cancer, as well as with significantly better recurrence-free and overall survival. Similar predictive and prognostic value has been demonstrated for the ratio between the numbers of CD8+ and FoxP3+ TIL. TIL density and the CD8+/FoxP3+ ratio are promising biomarkers in breast cancer, which could be used in tailoring of neoadjuvant and adjuvant systemic therapy and in selection of patients for different immunotherapy modalities. This article reviews elements of the immune response to cancer, methods of TIL analysis, evidence of TIL' prognostic and predictive value in the current breast cancer management as well as the perspectives for use of TIL' characteristics as biomarkers in breast cancer immunotherapy.

La prise en charge des malades portant un cancer est actuellement guidée par les biomarqueurs qui reflètent principalement les caractéristiques des cellules tumorales. Néanmoins, des nombreuses études récentes ont démontré que le micro-environnement tumoral (μ Env), constitué des cellules bénignes et de la matrice extra-cellulaire, influence significativement le développement des cancers, leur progression et leur réponse aux traitements [1-4]. Les dix-quinze dernières années ont été marquées par la mise en lumière de deux phénomènes connus depuis plus d'un demi-siècle : la réaction immunitaire du corps humain face au cancer et le rôle majeur de cette réaction dans l'évolution de la maladie maligne. Ainsi, après des décennies de focalisation sur la cellule tumorale, nous commençons à voir en oncologie, les premiers biomarqueurs-candidats qui reflètent les caractéristiques du μ Env. Parmi ces nouveaux venus, les biomarqueurs dérivés des propriétés des lymphocytes qui infiltrant les cancers sont les plus élaborés.

Les lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL, d'après *tumour-infiltrating lymphocytes* [anglais]) sont des acteurs cruciaux dans la réponse immunitaire au cancer, dont le déroulement dépend également des autres cellules du μ Env. Le terme « infiltrat immunitaire des cancers » englobe ainsi les TIL, les cellules dendritiques, les macrophages, les cellules stromales d'origine mésenchymateuse et une partie des cellules sanguines non lymphoïdes, comme les neutrophiles et les mastocytes.

Pendant longtemps, et à la différence du mélanome, et des carcinomes ovariens et coliques, le cancer du sein (CS) n'a pas été considéré comme présentant des interactions significatives avec le système immunitaire. Cependant, des travaux récents ont montré que l'évolution des CS, qu'elle soit naturelle ou modifiée

par la thérapeutique, est significativement influencée par la réponse immunitaire. De nombreuses études ont montré une importante association entre les TIL et le pronostic et ou la réponse à la thérapeutique des CS. Ainsi les caractéristiques des TIL ont été proposées comme des paramètres potentiellement utiles pour la prise en charge des CS.

À bien des égards, il n'y a pas d'autre biomarqueur putatif en sénologie qui ait récemment attiré autant l'attention que la quantité et les caractéristiques des TIL. Durant les cinq dernières années, les TIL ont été évalués dans plus de 16 000 CS, dans des études avec suivi clinique. Trois éléments ont été fondamentaux pour expliquer l'engouement pour l'étude des TIL dans les CS :

- l'existence d'une méthode simple, peu coûteuse et pourtant efficace pour les quantifier ;
- la démonstration de leur valeur pronostique ou prédictive dans des sous-types de CS qui manquaient de tels paramètres ;
- la découverte, à travers l'analyse des TIL, qu'une part significative des CS sont immunogéniques, ce qui ouvre la porte au déploiement de traitements modulant la réponse immunitaire dans ce type de cancer.

Cette revue se concentrera sur les TIL, en raison des données les plus solides accumulées concernant leur impact sur le devenir des CS par rapport aux autres acteurs de l'infiltrat immunitaire. Comme plusieurs revues de haute qualité et des méta-analyses adressant l'importance de l'étude des TIL dans le CS ont déjà été publiées en anglais, nous apportons ici, pour la communauté médicale de langue française, une revue concernant, dans le CS, la réponse immunitaire, les méthodes d'évaluation des TIL, la valeur de TIL dans la prise en charge actuelle, ainsi que les perspectives

de l'analyse des TIL dans le contexte du développement de l'immunothérapie.

La réponse immune au cancer du sein

La réaction immune du corps humain envers les CS suit les règles du concept d'immunosurveillance [5], qui implique que les cellules cancéreuses peuvent être reconnues comme non-soi et par conséquent éliminées par le système immunitaire. Cependant, les tumeurs malignes se développent en dépit de ces mécanismes de défense, ce qui témoigne qu'ils sont à un moment dépassés ou insuffisants. La progression du cancer est gouvernée par une interaction spécifique entre les cellules cancéreuses et le système immunitaire, appelée le *cancer immuno-editing* [anglais] [6,7]. Pendant la phase d'*immuno-editing*, la pression du système immunitaire pour éliminer les cellules cancéreuses, considérées comme des « erreurs » ou du « non-soi », façonne la tumeur qui se développe par la sélection des sous-clones qui ne seront pas considérés comme erronés/étrangers. En même temps, la tumeur module le système immunitaire afin de lever les freins qui bloquent sa progression. L'*immuno-editing* passe par trois phases : élimination, équilibre et échappement [7]. Dans la première phase les cellules cancéreuses sont effectivement reconnues comme « non-soi » et éliminées par le système immunitaire ; dans la seconde phase, une population maligne se forme mais elle est fonctionnellement « dormante » (ne peut pas avoir une phase de croissance expansive en raison du fort contrôle immunitaire), et dans la troisième phase, le cancer est toléré par le système immunitaire, il peut donc entrer dans la phase d'échappement et croître. Ceci est particulièrement valable pour le cas des cancers au stade métastatique qui ont non seulement fait en sorte que notre système immunitaire les tolère, mais également l'ont « éduqué » pour promouvoir activement la croissance métastatique [8].

Dans la réponse immune, les cellules de la lignée lymphoïde sont responsables de la reconnaissance du non-soi et son élimination par action cytotoxique (immunité cellulaire), aussi bien que pour la production et la sécrétion d'anticorps contre des protéines étrangères (immunité humorale). Une part significative des cellules lymphoïdes est engagée dans la régulation de la réponse immune, qui constitue une défense physiologique contre l'autodestruction par auto-immunité. Il n'est donc ainsi pas surprenant que les cellules lymphoïdes qui infiltrent les sites tumoraux (TIL) soient les cellules qui reflètent le mieux l'intensité et les caractéristiques de la réponse immune au cancer. Outre les concepts d'immunosurveillance et de *cancer immuno-editing*, un autre concept a été récemment introduit afin d'expliquer les éléments indispensables au système immunitaire pour éliminer de façon efficace les cellules cancéreuses : le cycle « cancer-immunité ». D'après ce concept, l'élimination des cellules cancéreuses par l'immunité se déroule selon sept étapes majeures [9], présentées dans le [tableau 1](#).

Le cycle cancer-immunité est un processus répétitif : la destruction des cellules tumorales relargue plus d'antigènes tumoraux qui re-initie l'étape 1 du cycle et rend l'activité immunitaire contre le cancer plus forte et plus large après la répétition de plusieurs cycles.

Il a été démontré que chaque étape du cycle cancer-immunité peut être défectueuse et c'est la principale raison pour laquelle les tumeurs malignes persistent en dépit de la surveillance immunitaire. D'un autre côté, il a été montré que la mort des cellules cancéreuses libère des molécules capables d'induire la réponse immune, ce qui a conduit à l'hypothèse que les thérapies du cancer induisant la mort cellulaire pourraient également induire une réaction immune anticancéreuse. En effet, certains agents chimiothérapeutiques « classiques », comme les sels de platine et les anthracyclines, ainsi que les rayonnements ionisants, ont été montrés comme étant de puissants inducteurs de la mort cellulaire immunogène (ICD, d'après *immunogenic cell death* [anglais]) [10].

Le CS a été considéré comme une affection maligne plutôt faiblement immunogénique, principalement parce qu'il contient relativement peu de grandes quantités de TIL. Les CS riches en TIL appartiennent, pour la plupart, aux catégories qui ont une biologie intrinsèquement agressive. Cela indique que la réponse immunitaire à ces tumeurs est présente mais atténuée, probablement par, mais pas exclusivement, des mécanismes de régulation qui inhibent les lymphocytes T-effecteurs. La levée thérapeutique de cette inhibition et/ou l'augmentation de la stimulation immunitaire pourraient amplifier la réponse immune dirigée contre le cancer spontanément présent dans les CS riches en TIL.

Analyse des TIL

Les TIL peuvent être analysés par des méthodes diverses, présentées dans le [tableau 2](#).

Les méthodes *in situ* demeurent fondamentales et indispensables pour la compréhension de l'interaction entre le système immunitaire et le cancer. Elles seules peuvent analyser la co-localisation de sous-populations des cellules immunitaires, ainsi que le rapport spatial entre les cellules immunitaires et les cellules tumorales. Néanmoins, leur désavantage majeur est l'incapacité d'évaluer l'état fonctionnel des TIL.

Les méthodes évaluant l'expression génique (GE) sont de plus en plus utilisées en analyse de l'infiltrat immunitaire des tumeurs [11]. Il a été démontré que les signatures génomiques reflètent assez précisément le phénotype des sous-populations des TIL. Certaines signatures peuvent aussi indiquer l'état fonctionnel des cellules immunes. L'avantage principal des méthodes basées sur GE est leur capacité d'évaluer un grand nombre de gènes, néanmoins ces méthodes nécessitent un fort support bio-informatique, ce qui les rend encore relativement chères et réservées pour le domaine de recherche.

TABLEAU I

Cycle « cancer-immunité » [9]

Étape	Actions	Acteurs
1	Expression/libération de néoantigènes ¹ (néo-Ag) Captation et conditionnement des néo-Ag par les cellules dendritiques À noter : cette étape initiale de l'action immunitaire au cancer doit aussi être stimulée par des facteurs qui réduisent la capacité générale de tolérance du système immunitaire, comme des molécules pro-inflammatoires sécrétées soit par les cellules tumorales mourantes, soit par le microbiote intestinal	Cellules tumorales Cellules dendritiques
2	Présentation de néo-Ag capturés, associés aux molécules du Complexe majeur d'histocompatibilité I (MHC-I) or II (MHC-II), aux lymphocytes T	Cellules dendritiques
3	Amorçage des lymphocytes T et induction de l'activation des sous-populations effectrices de la réponse immunitaire À noter : cette étape détermine la nature de la réponse immunitaire, comme l'activation des lymphocytes T-effecteurs est contrôlée par les lymphocytes T-régulateurs ; Ce contrôle est réalisé par un certain nombre d'interactions récepteur-ligand, souvent appelé « synapse immunitaire » ; l'équilibre entre le nombre et l'activité des lymphocytes T-effecteurs et T-régulateurs va influencer, de façon critique, le résultat final de la réaction immunitaire au cancer	Lymphocytes T circulants
4	Attraction de lymphocytes T-effecteurs vers le lit tumoral	Lymphocytes T circulants
5	Infiltration du stroma tumoral par les lymphocytes T-effecteurs À noter : à cette étape les lymphocytes T circulants deviennent les TILs	Lymphocytes T circulants
6	Reconnaissance des cellules tumorales par les TIL Liaison physique entre les TILs effecteurs et les cellules tumorales	TILs cytolytiques
7	Destruction des cellules tumorales par les TILs effecteurs, à travers de sécrétion de facteurs cytolytiques (granzyme C, perforine, etc.)	TILs cytolytiques

¹Des protéines reconnues comme « non-soi », codées par les gènes aberrants formés durant la carcinogénèse.

Le point de départ de l'évaluation de l'infiltrat immun des cancers est l'analyse morphologique. Elle peut déjà fournir une information utile aux cliniciens, notamment si la tumeur est riche ou pauvre en TIL. Les méthodes additionnelles sont déployées ensuite, afin de mieux caractériser les TIL et/ou d'explorer la présence d'éventuelles cibles thérapeutiques.

Analyse morphologique des TIL dans le cancer du sein

L'infiltration des tumeurs par les cellules lymphocytaires est visible déjà sur les coupes du tissu tumoral colorées à l'hémaréose-éosine-safran (HES). Le terme TIL est utilisé pour tous les lymphocytes matures, les cellules lymphoplasmocytaires et les plasmocytes du lit tumoral. Dans beaucoup de tumeurs, l'infiltration lymphocytaire est également retrouvée dans le tissu non tumoral périphérique, où les lymphocytes peuvent soit former de multiples foyers, ou une zone continue autour de la tumeur, appelée par certains auteurs, « la bordure/couronne périphérique » (*peripheral rim* [anglais]). Au sein du stroma intratumoral, certaines tumeurs présentent un pattern de TIL diffus, alors que dans d'autres, les TIL s'organisent en multiples foyers. En fonction de la distance entre les TIL et les cellules tumorales, les TIL peuvent être classés comme « intratumoraux » (iTIL, en contact direct avec les cellules tumorales) ou « stromaux » (stTIL, qui se trouvent dans le stroma entre les nids

tumoraux). La plupart des TIL dans le CS sont localisés dans le stroma.

Dans certains CS, des structures ressemblant à un follicule lymphoïde peuvent être vues, le plus souvent dans le tissu normal adjacent péri-tumoral. Ces structures, qui contiennent de petits lymphocytes B et ont un centre germinatif similaire à celui observé dans les ganglions lymphatiques, sont appelées structures lymphoïdes tertiaires. Elles sont considérées comme importantes dans la production des lymphocytes mémoires T ou B [12].

La densité en TIL (TIL-d), définie comme étant le nombre de TIL par unité de surface, est le paramètre le plus important lié aux TIL pouvant être obtenu par une analyse purement morphologique. Des études antérieures ont évalué la TIL-d en utilisant des grades arbitrairement définis, comme densité légère, modérée et forte ; cependant, en raison de l'absence de critères bien établis pour la quantification de la TIL-d, la comparaison des études était difficile.

Afin de standardiser l'évaluation de la TIL-d dans le CS, un groupe international de pathologistes du sein, dont deux d'entre nous (NR-R et FP-L), a effectué deux séries d'évaluations sur soixante sections de biopsie colorées en HES. La TIL-d a été évaluée seulement dans la région du stroma, délimitée par la limite externe de la tumeur (la frontière entre le front d'invasion de la tumeur et le tissu bénin périphérique) et par le bord de

TABLEAU II

Méthodes utilisées dans l'analyse des TIL

Méthode	Matériel utilisé	Caractéristique(s) des TIL analysée(s)	Avantages	Points faibles
Morphologie	Tissu tumoral indissocié, FFP, coloré par HES	Localisation (par rapport aux cellules tumorales) Densité Profil architectural de l'infiltrat (focal ou diffus)	Simplicité Rapidité Coût bas Possibilité d'application dans tout type de structure	Besoin de formation appropriée des pathologistes, en particulier en évaluation de la densité des TIL Pas d'information sur le phénotype ou le statut fonctionnel des TIL
Immuno-histochimie (IHC)	Tissu tumoral indissocié, FFP ou congelé	Phénotype Localisation (par rapport à la tumeur) Co-localisation de sous-populations des TIL (IHC « multiplex ») Certaines fonctions (prolifération, par exemple par Ki67 etc.)	Visualisation simultanée de la tumeur et des TIL Simplicité, si monomarquages (IHC pour un antigène, par exemple CD8) Possibilité d'application dans la plupart des structures (laboratoires de pathologie) Possibilité de marquages multiples	Marquages multiples (IHC « multiplex ») encore assez compliquées à mettre en place Besoin des systèmes d'analyse d'image, surtout pour les marquages multiples Certains anticorps ne fonctionnent pas sur le tissu FFP Pas assez de résolution pour visualiser 2 ou plus antigènes dans le même compartiment cellulaire Information limitée sur le statut fonctionnel des TIL
Immuno-fluorescence (IF)	Tissu tumoral indissocié, congelé ou FFP	Comme indiqué pour IHC	Comme indiqué pour IHC plus : possibilité de visualiser 2 ou plus antigènes dans le même compartiment cellulaire	Méthode pas encore suffisamment développée sur les tissus FFP Besoin d'un microscope spécial Besoin des systèmes d'analyse d'image en cas de marquages multiples
Cytométrie en flux	Tissu tumoral dissocié, frais ou congelé	Phénotype Certaines fonctions	Visualisation de plusieurs antigènes sur la même population cellulaire Analyse rapide d'un grand nombre de cellules Analyse de sous-populations rares	Pas d'analyse de la co-localisation Besoin des appareils sophistiqués (cytomètres en flux, souvent disponibles seulement dans les plateformes techniques sophistiquées, avec des contraintes temporelles d'utilisation) Pas de possibilité d'utilisation de tissus FFP
Expression génique	Tissu tumoral indissocié ou dissocié, frais, congelé ou FFP	Phénotype Certaines fonctions	Résultat quantitatif Possibilité d'analyse d'un grand nombre de gènes	Pas d'analyse de la co-localisation Besoin d'appareils sophistiqués, de personnels formés et d'un support bio-informatique Coût élevé

FFP : fixé en formol et inclus en paraffine ; HES : hématoxyline-éosine-safran.

l'échantillon de biopsie du côté opposé. La totalité de la biopsie était analysée, quelle que soit sa taille, bien que les biopsies mammaires de dimensions relativement comparables ont été incluses dans la cohorte testée. La TIL-d a été rapportée comme le pourcentage de la surface du stroma tumoral occupée par les TIL. Le premier cycle d'évaluation a mis en évidence une importante hétérogénéité inter-observateur. Le second tour des analyses a été réalisé sur des images numérisées des coupes. L'aide importante, dans ce tour d'analyse, était les images virtuelles correspondant à des cas présentant des TIL-d numériquement vérifiées (de 0 % à 100 %, par incréments de 10) [13]. La possibilité de comparer leurs propres estimations de la TIL-d aux estimations de référence a considérablement réduit la variabilité inter-observateur et a souligné la nécessité d'une formation standardisée des pathologistes dans l'évaluation des TIL.

Le groupe de travail a publié des recommandations [14] pour l'évaluation des TIL dans le CS (*tableau III*), qui sont la base indispensable pour utilisation de la TIL-d comme biomarqueur. Ces recommandations sont adaptées à des biopsies de CS, puisque la standardisation de l'évaluation de la TIL-d était indispensable pour la comparaison des résultats des essais cliniques néoadjuvants, dans lequel le tissu tumoral pré-traitement est généralement obtenu par biopsie. Pour l'évaluation de la TIL-d sur des échantillons chirurgicaux de CS, les critères standardisés n'ont pas encore été établis. Néanmoins, la plupart des groupes évaluent la TIL-d, dans ces échantillons, en appliquant les recommandations émises pour les biopsies du CS.

Sous-populations des TIL

La plupart de TIL dans le CS sont les lymphocytes T ; les lymphocytes de type B ou NK sont moins nombreux (*tableau IV*). La présence simultanée de populations de cellules immunitaires diverses, ayant les rôles opposés dans la réponse immunitaire, est fréquemment observée, en particulier dans les tumeurs riches en TIL. Les études de la régulation de la réponse immunitaire ont démontré que l'expression des molécules inhibitrices des TIL cytotoxiques (CD8+) est la plus élevée notamment dans les tumeurs riches en TIL CD8+. La coexistence de TIL ayant un rôle anti-tumoral et ceux à rôle pro-tumoral représente une difficulté additionnelle dans l'évaluation de l'importance des TIL pour la réponse thérapeutique ou/et le pronostic des cancers. Les données récentes indiquent que les paramètres le mieux reflétant les caractéristiques de la réponse immunitaire au cancer sont probablement les rapports quantitatifs entre les sous-populations des TIL, plutôt que la quantité absolue d'une ou l'autre sous-population.

TIL en tant que biomarqueur en sénologie

Histoire naturelle du CS et le cadre adjuvant (ADJ)

L'hypothèse que l'infiltrat « inflammatoire » peut influencer l'histoire naturelle du CS a été émise il y a plus de 50 ans,

à l'occasion de la découverte du CS nommé « médullaire » (CS-Mé), richement infiltré par les lymphocytes, lui donnant l'allure d'un organe hématopoïétique [15]. Cependant, le CS-Mé, caractérisé par un pronostic très favorable dans la grande majorité de cas, est un CS très rare (≤ 1 % de tous les CS) qui a, à part l'infiltration lymphocytaire dense, une morphologie bien particulière. Le CS-Mé a servi d'exemple d'une tumeur mammaire à bon pronostic malgré son haut grade (HG) histologique, et le rôle potentiel des TIL dans cet issu favorable a été évoqué.

En 2009, Rakha et al. [16] ont confirmé, sur une grande cohorte traitée exclusivement par la chirurgie (*tableau V*), que les patientes (pts) avec un CS de haut grade (HG) nucléaire, mais riche en TIL, avaient une meilleure survie sans rechute (SSR) et survie globale (SG) que celles avec un cancer de grade intermédiaire mais avec peu de TIL. Cette étude, sans traitement systémique, permet de démontrer le rôle pronostique positif de présence de nombreux TIL dans l'histoire naturelle du CS. Néanmoins, les auteurs soulignaient que les CS avec un infiltrat lymphocytaire majeur ne représentaient finalement qu'une faible proportion de l'ensemble des cas dans la série (9 % contre 72 % de tumeurs pauvres en TIL).

En 2010, Denkert et son équipe ont proposé pour la première fois une définition standardisée du CS « riche en TIL » [17]. Après avoir étudié l'infiltrat lymphocytaire des CS des pts incluses dans deux essais du traitement néoadjuvant (TNA) (*tableau V*), ces auteurs ont conclu que le seuil de 60 % sTIL ou iTIL, apparu comme un marqueur prédictif du taux élevé de réponse complète histologique (RCH) au TNA, pourrait servir pour mettre en évidence un nouveau sous-type biologique de CS : les CS à prédominance lymphocytaire ou LPBC pour *lymphocyte-predominant breast cancer* (>60 % sTIL ou iTIL). Dans les études suivantes, le seuil initial de 60 % a été souvent remplacé par le seuil de 50 % car, pour les évaluateurs de la TIL-d, ce dernier a été plus facile à utiliser.

La valeur pronostique de la TIL-d, à la fois en tant que variable binaire (LPBC : oui/non), qu'en tant que variable continue (0-100 %, ou par incréments de 5 % ou 10 %), a été confirmée dans plusieurs essais cliniques publiés après 2010. De plus, ces études ont démontré que l'impact pronostique de la TIL-d est significativement dépendant du sous-type moléculaire du CS. En effet, quatre grands essais cliniques (BIG 02-98, FinHER, E1199/2197 et N9831, *tableau V*) ont montré une corrélation linéaire robuste entre la TIL-d et la SSR [18-21]. Ainsi, à chaque augmentation de 10 % du taux de TIL, le risque de récurrence métastatique diminuait d'environ 18 %.

Le rapport entre la TIL-d et la SSR des pts avec un CS HER2+ a été similaire à celui chez les pts avec un CS triple négatif (TN), néanmoins les résultats publiés sont plus hétérogènes et on observe que ce rapport dépend du type de traitement ADJ. Par exemple, la TIL-d n'avait pas d'impact pronostique dans les essais BIG 02-98 [18] et FinHER [19], tandis que dans N9831 [21], les pts avec un CS HER2+ riche en TIL, traitées par

TABLEAU III

Recommandations émises par *International TILs Working Group* (maintenant *International Immuno-Oncology Biomarker Working Group*), pour l'évaluation de la densité des TIL dans les biopsies du cancer du sein [14]

Échantillon

Tissu tumoral du CS, prélevé par une biopsie¹, avant tout traitement, fixé au formol et inclus en paraffine
Coupes standard (3–4 µm), colorées par HES

Région d'analyse

À partir de la frontière entre le front d'invasion de la tumeur et le tissu bénin périphérique jusqu'au bord de l'échantillon du côté opposé (*nda* : pas de recommandations sur la longueur de la biopsie, néanmoins, à notre avis et selon l'avis d'autres investigateurs, il est nécessaire d'avoir au moins 5–6 champs consécutifs microscopiques de grandissement 40× ; une biopsie ne contenant pas de front invasif tumoral peut être évaluée, néanmoins en cas d'absence de TIL, ce résultat est à prendre avec réserve car la biopsie a pu ne pas prélever la partie « frontalière » de la tumeur, qui aurait pu contenir les TIL)
Stroma tumoral (ne pas analyser les TIL dans les nids tumoraux)
Ne pas analyser seulement le front invasif, mais l'inclure dans l'analyse
Ne pas analyser seulement les régions tumorales riches en TIL (« *hot spots* ») mais la totalité de l'échantillon
Ne pas analyser les régions nécrotiques ou le centre fibreux de la tumeur
Ne pas analyser les régions du cancer in situ
Ne pas analyser la couronne périphérique

Cellules à évaluer

Lymphocytes matures, lymphoplasmocytes et plasmocytes
Ne pas évaluer les neutrophiles, dans les zones de nécrose

Comment évaluer

Imaginer que la totalité de TIL visibles constitue une seule surface
Estimer le pourcentage de la surface du stroma tumoral occupé par la surface de TIL

Comment rapporter

En diapason de 0 % à 100 %, par incréments de 10 % (*nda* : il est autorisé, dans l'intervalle entre 0 % et 30 %, d'utiliser les incréments de 5 % ; également, dans l'intervalle entre 0 % et 5 %, l'évaluateur peut introduire une catégorie intermédiaire, par exemple 1–2 % ou 2–3 %, afin de pouvoir dire que la tumeur n'est pas totalement dépourvue de TIL mais que leur densité n'est pas 5 %)

nda : nota des auteurs ; HES : hématoxyline-éosine-safran.

¹*nda* : microbiopsie en principe, mais les recommandations sont également applicables aux macrobiopsies.

chimiothérapie (CT) uniquement, avaient une SSR à 10 ans bien meilleure que les autres, néanmoins cette différence en SSR n'a pu être démontrée pour les pts traitées avec la CT combinée au trastuzumab. Ce dernier type de résultat a été obtenu aussi dans deux essais adjuvants français [22] (*tableau V*).

Plus récemment, dans NeoALTTO (*tableau V*), chaque augmentation de 1 % de la TIL-d a été associée avec une diminution de 3 % du risque de récurrence. De plus, les pts avec une TIL-d d'au moins 40 % avaient une excellente SSR à 3 ans indépendamment de la RCH. Cet essai a donc permis de souligner le caractère pronostique favorable d'une quantité élevée de TIL, et ceci quel que soit le type de thérapie anti-HER2 donnée en parallèle avec la CT [23].

En résumé, l'ensemble de ces résultats suggère que, dans les CS TN ou ROE-/HER2+, la présence d'un grand nombre de TIL au moment du diagnostic, en particulier comme dans le LPBC, serait très probablement associée à un pronostic favorable à long terme. Par contre, à l'heure actuelle, aucune donnée dans la

littérature ne nous permet de conclure à une quelconque valeur pronostique de la TIL-d dans les CS ROE+/HER2-.

Si on s'intéresse maintenant au phénotype des TIL en tant que biomarqueur de pronostic dans le CS, l'association entre le grand nombre de TIL CD8+ et le pronostic favorable est démontrée de façon universelle. Ali et al. ont montré, dans une cohorte de plus de 12 000 pts (compilation de 4 essais cliniques, *tableau V*) que dans les CS ROE-, HER2+ ou TN, la présence de TIL CD8+ était associée au risque de décès par CS diminué de 28 %. Le taux de survie cumulée à 5 et à 10 ans était clairement différent entre les CS ROE- riches en TIL CD8+ totaux (iTIL + sTIL) et ceux dépourvus de ces TIL. Dans les CS ROE+, le taux de TIL CD8+ n'avait une valeur pronostique que dans les cas HER2+. Par contre, la présence d'iTIL CD8+ dans les CS ROE+ a été associée au bénéfice de l'épirubicine [24].

L'impact pronostique des autres sous-populations de TIL reste à l'heure actuelle controversé. Il a été supposé que, du fait de leur effet inhibiteur démontré sur l'activation des lymphocytes

TABLEAU IV

Phénotype et fonction des différentes sous-populations des TIL

Lymphocyte	Phénotype	Sous-type	Fonction(s) dans le μ Env	% des TIL
T, cytolytique	CD3+/CD8+	Aucun	Destruction des cellules tumorales	~ 20
T, helper	CD3+/CD4+	Th1	Soutien des lymphocytes T cytolytiques par la sécrétion de l'IFN- γ et de l'IL-2	~ 40
		Th2	Sécrétion de cytokines important pour la maturation des lymphocytes B (action anti-tumorale) Inhibition de la synthèse des cytokines Th par la sécrétion de l'IL-4 et l'IL-10 (action pro-tumorale)	
		Th17	Secrètent l'IL17 et ont le rôle crucial dans l'auto-immunité Peuvent exercer les actions anti- et pro-tumorales	
		Tfh	Maturation de lymphocytes B mémoire dans les structures lymphoïdes tertiaires	
	CD3+/CD4+/FoxP3+	Treg	Inhibition de lymphocytes T cytolytiques Tolérance des antigènes tumoraux	
T, $\gamma\delta$	CD3+ et rarement CD4+ ou CD8+		Reconnaissance des Ags non peptidiques destruction des cellules tumorales par cytolyse Sécrétion de l'IFN γ et de l'IL-2 et stimulation des lymphocytes T et B	< 1 %
B	CD19+/CD20+		Réponse immunitaire humorale Production d'anticorps contre les Ags tumoraux Présentation des Ags et stimulation des réponses anti-tumorales des TIL CD8+ et CD4+	< 20 %
Plasmocyte	IgG, IgA, IgM cytoplasmique		Production et sécrétion d'anticorps contre les antigènes tumoraux	
NK	CD16+/CD56/NKG2D		Reconnaissance des Ags indépendamment du système HLA Destruction des cellules tumorales (immunité innée)	< 5 %

μ Env : micro-environnement (tumoral) ; IFN : interféron ; IL : interleukine ; Ags : antigènes.

CD8+, les lymphocytes FoxP3+ pourraient être un marqueur de mauvais pronostic dans le CS. Bates et coll. furent les premiers à montrer qu'un taux élevé de TIL FoxP3+ était associé à des critères cliniques et histologiques agressifs du CS ainsi qu'à une mauvaise SSR/SGS. Cependant, cet impact sur la survie n'était démontré que dans les CS ROE+ (tableau V). De plus, dans ce sous-groupe, un taux élevé de TIL FoxP3+ semblait permettre de distinguer une population à risque élevé de récurrence tardive (au-delà de 5 ans) et de pronostic aussi mauvais que celui des patientes avec les CS ROE-. En analyse multivariée, la valeur pronostique du taux de TIL FoxP3+ est apparue comme indépendante voire même plus puissante que celle du grade nucléaire histologique ou de l'atteinte ganglionnaire. Ainsi, la quantification des TIL FoxP3+ dans les CS ROE+, a été proposée comme un nouveau biomarqueur du risque de récurrence qui permettrait alors de distinguer un sous-groupe de pts qui auront besoin d'une hormonothérapie adjuvante [25].

À l'inverse, d'autres équipes ont suggéré un impact pronostique favorable des TIL FoxP3+ dans le CS. Ainsi, West et al. furent les premiers à montrer un bénéfice en termes de survie d'un taux élevé de TIL FoxP3+ dans le CS ROE-. Dans une cohorte de 175 pts (tableau V), le taux de TIL FoxP3+ était clairement associé à une

meilleure SSR dans les CS TN, en particulier de phénotype *basal-like* (BL). Par contre, aucun impact pronostique n'a pu être démontré dans les autres sous-types moléculaires. Une corrélation positive significative entre les taux de TIL FoxP3+ et CD8+ a été démontrée dans cette étude, menant à la conclusion qu'il existe dans le CS un sous-groupe riche à la fois en TIL CD8+ et en TIL FoxP3+, caractérisé par un pronostic favorable [26].

Cette coexistence des taux forts de TIL CD8+ et FoxP3+ s'explique, à l'heure actuelle, par le fait que les lymphocytes FoxP3+ ont le rôle physiologique dans la prévention de l'auto-immunité. Lors du développement d'un CS hautement immunogène, ces lymphocytes se concentrent dans le lit tumoral, siège d'une réponse immunitaire intense contre la tumeur, et canalisent la réponse immunitaire afin d'éviter sa généralisation anarchique. Néanmoins, seules les tumeurs présentant un excès suffisant de TIL CD8+ par rapport aux FoxP3+ auront un bon pronostic car l'action cytotoxique des CD8+ prédominera l'action inhibitrice des FoxP3+.

Le cadre néoadjuvant

Prédiction de réponse au traitement néoadjuvant (TNA)

Comme expliqué plus haut, l'étude de Denkert [17] a été la première à mettre en évidence un taux particulièrement élevé

TABLEAU V

Études montrant la valeur pronostique ou/et prédictive des caractéristiques des TIL dans le cancer du sein

Auteur, année, essai clinique	Sous-type du CS, nombre de tumeurs analysées	Caractéristique évaluée, type d'analyse, matériel, méthode, critère(s) de classification	Résultats
TIL de base et le pronostic			
Rakha, 2009, en dehors des essais cliniques [16]	Tous CS < 5 cm traités par la chirurgie 1 ^{re} sans CTadj ou HTadj <i>n</i> = 1597	TIL-d, rétrospective, PO FFP, coupe entière HES, 4 grades de TIL-d : absente/minimale (0), faible (+), modérée (++), forte (+++)	Cohorte entière : SSR et SG meilleures si TIL-d ++/+++ ; SSR : RR 0,67 (95 % CI : 0,53-0,85) ; SG : RR 0,57 (95 % CI : 0,44-0,54) <i>p</i> < 0,001 Histograde 3 (<i>n</i> = 737) : SSR et SG meilleures si TIL-d ++/+++ ; SSR : RR 0,62 (95 % CI : 0,47-0,82) ; SG : RR 0,71 (95 % CI : 0,55-0,91) <i>p</i> < 0,001
Loi, 2013, BIG 02-98 [18]	Tous CS N+, traités par CTadj (A→CMF ou AC→CMF vs AT→CMF ou A→T→CMF) <i>n</i> = 1632	TIL-d, rétrospective-prospective, PO FFP, coupe entière HES, TIL-d en tant que variable continue (0-100 %)	TN : SSR meilleure pour chaque incrément de 10 % de TIL-d : HR 0,84 (95 % CI : 0,74-0,98, <i>p</i> = 0,025) ROE+, HER2+ : TIL NS
Loi, 2013, FinHER [19]	Tous CS, N0/N+, traités par CTadj (T ou V→FEC ou FEC-H) <i>n</i> = 934	TIL-d, rétrospective-prospective, PO FFP, coupe entière HES, TIL-d en tant que variable continue (0-100 %)	TN : SSRD meilleure pour chaque incrément de 10 % de TIL-d, HR 0,79 (95 % CI : 0,64-0,98, <i>p</i> = 0,0032) ROE+, HER2+ : TIL NS
Adams, 2014, EOCG E2197 et E1199 [20]	Tous CS, traités par CTadj E2197 : T1c-T3/N0-1, AC vs AT <i>n</i> = 776 E1199 : T1-3/N1-2 ou T2-3/N0, AC→un de 4 protocoles avec T <i>n</i> = 315	TIL-d, rétrospective-prospective, PO FFP, coupe entière HES, TIL-d en tant que variable continue (0-100 %)	TN : SSRD meilleure pour chaque incrément de 10 % de TIL-d réduction de 18 % du risque de RD (<i>p</i> = 0,04) et 19 % du risque de décès (<i>p</i> = 0,01)
Perez, 2016, N9831 [21]	HER2+, T1-3/N0-N+, traité par CTadj : AC→T vs AC→T + H <i>n</i> = 945	TIL-d, rétrospective-prospective, PO FFP, coupe entière HES, LPBC : ≥ 60 % stTIL	CS traités par CT seule : LPBC : SSR meilleure (HR 0,19, 95 % CI : 0,06-0,61, <i>p</i> = 0,005) SG à 10 ans meilleure (90,9 % vs 64,3 %, LPBC vs non LPBC, <i>p</i> = 0,004)
Dieci, 2015, 2 essais adjuvants français [22]	Tous CS, traité sans ou avec CTadj de type AT (pour détail consulter PMID 16118079) <i>n</i> = 781	TIL-d, rétrospective, PO FFP, coupe entière, HES, TIL-d en tant que variable continue (0-100 %) et LPBC : ≥ 50 % stTIL	TN : LPBC : SG à 10 ans meilleure (HR 0,44, 95 % CI : 0,18-1,10, <i>p</i> = 0,07) pour chaque incrément de 10 % de TIL-d, réduction de 15 % du risque de décès HER2+ : LPBC : SG à 10 ans meilleure (HR 0,46, 95 % CI : 0,20-1,11, <i>p</i> = 0,08) ; pour chaque incrément de 10 % de TIL-d, réduction de 18 % du risque de décès
Salgado, 2015, NeoALTO [23]	HER2+, traités par CTNA : H→T, L→T ou (H + L)→T <i>n</i> = 387	TIL-d, rétrospective-prospective, biopsie FFP, coupe entière HES, TIL-d en tant que variable continue (0-100 %)	Pour chaque incrément de 1 % de TIL-d, réduction de 3 % du taux de rechute (HR 0,97, CI 95 % : 0,95-0,99, <i>p</i> = 0,002)
Ali, 2014, SEARCH, BCCA, NBCS, NEAT [24]	Tous CS, traités par des différents CTadj <i>n</i> = 12 439	Nombre de TIL CD8+, rétrospective, TMAs construits à partir de PO, IHC pour CD8, Tu+ : ≥ 1 itTIL CD8+ par cylindre de TMA ou ≥ 1 stTIL CD8+ par cylindre de TMA	ROE-/HER2+ et TN : Tu+ (itTIL) : 28 % de réduction RDCS (HR 0,72, CI 95 % : 0,62-0,84 ; <i>p</i> < 0,00003) Tu+ (stTIL) : 21 % de réduction de RDCS (HR 0,79, CI 95 % : 0,67-0,93 ; <i>p</i> < 0,004) ROE- : survie à 5 ans : it/stTIL+ vs it/stTIL- : 76 % vs 66 %, <i>p</i> < 0,05

TABLEAU V (Suite).

Auteur, année, essai clinique	Sous-type du CS, nombre de tumeurs analysées	Caractéristique évaluée, type d'analyse, matériel, méthode, critère(s) de classification	Résultats
			Survie à 10 ans : it/stTIL+ vs it/stTIL- : 71 % vs 58 %, $p < 0,01$ ROE-/HER2- : TIL CD8+ NS ROE+/HER2+ : Tu+ (itTIL) : 28 % de réduction de RDCS (HR 0,73, CI 95 % 0,56-0,96 ; $p < 0,002$) ROE+/HER2- : bénéfice thérapeutique (épirubicine) Tu+ vs Tu- (itTIL) : HR 0,60, CI 95 % 0,37-0,96 vs HR 1,47, CI 95 % 0,72-3,02, $p = 0,0039$
Bates, 2006, en dehors des essais cliniques [25]	Tous CS, CT ou HTadj $n = 237$	Nombre de TIL FoxP3+, rétrospective, TMAs construits à partir des PO, IHC pour FoxP3, Tu+ : ≥ 15 FoxP3+ TIL par cylindre de TMA	Tout CS : Tu+ : SSR réduite (HR 1,85, 95 % CI : 1,21-2,84 ; $p = 0,005$) SG réduite (HR 1,98, 95 % CI : 1,19-3,30 ; $p = 0,008$) ROE+ : Tu+ : SSR réduite (HR 2,20, 95 % CI : 1,26-3,85 ; $p = 0,006$) SG réduite (HR 2,57, 95 % CI : 1,31-5,60 ; $p = 0,006$) ROE- : sans impact
West, 2013, en dehors des essais cliniques [26]	ROE-, traités par CTadj $n = 175$	Nombre de TIL FoxP3+, rétrospective, TMAs construits à partir des PO, IHC pour FoxP3, Tu+ : ≥ 18 FoxP3+ TIL par mm ²	ROE- : Tu+ : SSR meilleure (HR 0,46, 95 % CI : 0,31-0,70 ; $p = 0,0002$) Haut grade : Tu+ : SSR meilleure (HR 0,35 95 % CI : 0,19-0,67 ; $p = 0,0013$) Basal-like/TN : Tu+ : SSR meilleure (HR 0,28 95 % CI : 0,15-0,53 ; $p = 0,0001$) Non TN : TIL FoxP3+ NS
TIL de base et la réponse au TNA			
Denkert, 2010, GeparDuo [17]	Tous CS CTNA : A(dd) vs EC→T $n = 218$	TIL-d, rétrospective-prospective, biopsies FFP, coupe entière HES, LPBC : > 60 % stTIL ou itTIL et TIL-d en tant que variable continue (0-100 %)	LPBC : meilleur taux de RCH (LPBC : 41,7 % ; > 10 %, itTIL : 31 % ; sans TIL : 2,8 %, $p < 0,0005$) Pour chaque incrément de 10 % de TIL-d, OR de RCH 1,39 (CI : 1,08-1,78, $p = 0,012$)
Denkert, 2010, GeparTrio [17]	Tous CS TNA : TAC vs TAC→VCp $n = 840$	TIL-d, rétrospective-prospective, biopsies FFP, coupe entière HES, LPBC : > 60 % stTIL ou itTIL et TIL-d en tant que variable continue (0-100 %)	LPBC : meilleur taux de RCH (LPBC : 40,0 % ; sans TIL : 7,2 %, $p < 0,001$) Pour chaque incrément de 10 % de TIL-d, OR de RCH 1,21 (CI : 1,08-1,35, $p = 0,001$)
Issa-Nummer, 2013, PREDICT (GeparQuinto) [27]	ROE+ et TN TNA : FEC vs FEC-Ev $n = 313$	TIL-d, rétrospective-prospective, biopsies FFP, coupe entière HES, LPBC : > 60 % stTIL ou itTIL et TIL-d en tant que variable continue (0-100 %)	LPBC : meilleur taux de RCH (LPBC vs non LPBC : 36,6 % vs 14,3 %, $p < 0,001$) Pour chaque incrément de 10 % de TIL-d, OR de RCH 1,2 (CI : 1,0-1,3, $p = 0,01$)
Denkert, 2015, GeparSixto [28]	HER2+ et TH TNA : AT + Cb vs AT HER2+ : +L (deux bras) TN : +Bv (deux bras)	TIL-d, rétrospective-prospective, biopsies FFP, coupe entière HES, LPBC : > 60 % stTIL ou	Cohorte entière : LPBC : meilleur taux de RCH (LPBC vs non LPBC : 59,9 % vs 33,8 %, $p < 0,001$) ; pour chaque

TABLEAU V (Suite).

Auteur, année, essai clinique	Sous-type du CS, nombre de tumeurs analysées	Caractéristique évaluée, type d'analyse, matériel, méthode, critère(s) de classification	Résultats
		itTIL et TIL-d en tant que variable continue (0-100 %)	incrément de 10 % de TIL-d, OR de RCH 1,2 (CI : 1,11-1,29, $p = 0,001$) AT + Cb : LPBC : meilleur taux de RCH (LPBC vs non LPBC, 75 % vs 34 %, $p < 0,005$) AT : (LPBC vs non LPBC, 45 % vs 34 %, $p < 0,09$) test d'interaction significatif entre LPBC+ et réponse au Cb
Salgado, 2015, NeoALTO [23]	HER2+, TNA : H→T, L→T ou (H + L)→T $n = 387$	TIL-d, rétrospective-prospective, biopsie FFP, coupe entière HES, TIL-d en tant que variable continue (0-100 %)	TIL-d > 5 % : meilleur taux de RCH (OR 2,6, CI : 1,25-5,39, $p = 0,01$)
Bianchini, 2015, NeoSphere [31]	HER2+, TNA : H + T vs H + P + T vs H + P vs P + T $n = 243$	TIL-d, rétrospective, biopsie FFP, coupe entière HES, LPBC : ≥ 50 % TIL basTIL : < 5 % TIL intTIL : > 5 %, < 50 % TIL	RCH, H + P + T : LPBC vs basTIL vs intTIL (28,6 % vs 48,9 % vs 22,2 %, $p = 0,24$) RCH, [(H + T) + (H + P) + (P + T)] LPBC vs basTIL vs intTIL (4,3 % vs 26,9 % vs 26,7 %, $p = 0,062$)
Nabholtz, 2014 [35]	TN, TNA : (Ptmb + FEC)→(Ptmb + T) $n = 47$	CD8+/FoxP3+, rétrospective, biopsie FFP, coupe entière, IHC pour CD8 et FoxP3	CD8+/FoxP3+ > 1,2 Meilleur taux de RCH 63 % vs 6 % (ratio > 1,2 vs ratio ≤ 1,2, $p = 0,000085$)
Nabholtz, 2016 [36]	TN TNA : Ctx + T $n = 25$	CD8+/FoxP3+, rétrospective biopsie FFP, coupe entière, IHC pour CD8 et FoxP3	CD8+/FoxP3+ ≥ 2,75 : meilleur taux de RCH 43 % vs 0 % (ratio ≥ 2,75 vs ratio < 2,75, $p = 0,047$)
Miyashita, 2015, en dehors des essais cliniques [37]	TN TNA : non précisé (standard A + T CTNA) $n = 110$	CD8+/FoxP3+, rétrospective, biopsie FFP, coupe entière, IHC pour CD8 et FoxP3	CD8+/FoxP3+ > 1 : meilleur taux de RCH 44 % vs 14 % (ratio > 1 vs ratio ≤ 1, $p = 0,002$) CD8+/FoxP3+ > 1 et Ki67 > 57,5 % : le meilleur taux de RCH (ratio haut + Ki67 haut : 70 % RCH ; ratio bas + Ki67 bas : 5 % RCH ; ratio haut + Ki67 bas : 24 % RCH ; ratio bas + Ki67 haut : 21 % de RCH)
TIL post-TNA et le pronostic			
Dieci, 2014, en dehors des essais cliniques [39]	TN TNA : standard (A + T) $n = 278$	TIL-d, rétrospective, PO FFP, coupe entière HES, LPBC : > 60 % stTIL ou itTIL et TIL-d en tant que variable continue (0-100 %)	Cohorte entière : pour chaque incrément de 10 % de stTIL-d, risque de métastase réduit de 21 % SSM : HR 0,79, 95 % CI : 0,71-0,88, $p < 0,001$ SG : HR 0,79, 95 % CI : 0,71-0,89, $p < 0,001$ Pour chaque incrément de 10 % de itTIL-d, risque de métastase réduit de 22 % SSM : HR 0,78, 95 % CI : 0,68-0,89,

TABLEAU V (Suite).

Auteur, année, essai clinique	Sous-type du CS, nombre de tumeurs analysées	Caractéristique évaluée, type d'analyse, matériel, méthode, critère(s) de classification	Résultats
			$p < 0,001$ SG : HR 0,77, 95 % CI : 0,67–0,88, $p < 0,001$ RT-LPBC : SSM à 5 ans meilleure 81,5 % vs 46 % (LPBC vs non LPBC) HR 0,24, 95 % CI : 0,09–0,64, $p = 0,0019$ SG meilleure 91 % vs 55 % (LPBC vs non LPBC) HR 0,19, 95 % CI : 0,06–0,61, $p = 0,0017$ RT > 2 cm ou pN + : SSM à 5 ans meilleure 84 % vs 36 % (LPBC vs non LPBC) SSM : HR 0,17, 95 % CI : 0,04–0,69, $p = 0,005$
Ladoire, 2011, en dehors des essais cliniques [40]	Tous TNA : HER2+ : CTstandard + H ($n = 111$) CT standard ($n = 51$)	CD8+/FoxP3+, rétrospective, PO FFP, IHC pour CD8 et FoxP3+ CD8+/FoxP3+ haut : CD8+ grades 2 ou 3 associés avec FoxP3+ grades 0 ou 1 CD8+/FoxP3+ bas : CD8+ grades 0 ou 1 associés avec FoxP3+ grades 2 ou 3	HER2+ : CD8+/FoxP3+ haut : SSR meilleure ($p < 0,0001$) seuls paramètres prédictifs de bon pronostic : AJCC stade pathologique (SSR : $p = 0,017$, SG : $p = 0,027$) CD8+/FoxP3+ (SSR : $p = 0,002$, SG : $p = 0,02$) Pathlm : si plus bas, SSR et SG meilleure (TNA avec H : $p = 0,001$, $p = 0,0157$; TNA sans H : $p = 0,0029$, $p = 0,0048$) HER2- : CD8+/FoxP3+ haut ou Pathlm bas : SSR meilleure ($p = 0,04$ pour CD8+/FoxP3+ ; $p = 0,0024$ pour Pathlm)
Miyashita, 2015, en dehors des essais cliniques [41]	TN TNA : non précisé (standard A + T CTNA) $n = 110$	CD8+/FoxP3+, rétrospective, PO FFP, coupe entière, IHC pour CD8 et FoxP3	CD8+/FoxP3+ > 1,6 : SSR et SSCS meilleure SSR : 72 % vs 40 % (ratio > 1,6 vs ratio $\leq 1,6$, $p = 0,009$) SSCS : 77 % vs 56 % (ratio > 1,6 vs ratio $\leq 1,6$, $p = 0,0027$) CD8+/FoxP3+ augmenté > 1,8 fois : SSR et SG meilleure SSR : 74 % vs 20 % (> 1,8 fois vs $\leq 1,8$ fois, $p = 0,011$) SSCS : 78 % vs 58 % (> 1,8 fois vs $\leq 1,8$ fois, $p = 0,064$)

CS : cancer du sein ; CTadj : chimiothérapie adjuvante ; HTadj : hormonothérapie adjuvante ; TIL-d : densité de TIL ; PO : pièce opératoire ; FFP : fixée en formol, incluse en paraffine ; HES : hématoxyline-éosine-safran ; SSR : survie sans rechute ; SG : survie globale ; RR : *relative risk* [anglais] ; CI : *confidence interval* [anglais] ; A : doxorubicine ; C : cyclophosphamide ; M : méthotrexate ; F : fluorouracile ; T : docétaxel ; vs : *versus* ; HR : hazard ratio [anglais] ; NS : non significatif ; V : vinorelbine ; → : suivi de ; H : trastuzumab ; SSRD : survie sans rechute distante ; Rd : rechute distante ; LPBC : *lymphocyte-predominant breast cancer* [anglais] ; stTIL : TIL stromaux ; iTIL : TIL intratumoraux ; L : lapatinib ; CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; TMA : *tissue microarrays* ; IHC : immuno-histochimie ; Tu+ : tumeur positive ; RDCS : risque de décès par le cancer du sein ; RCH : réponse complète histologique ; OR : *odds ratio* [anglais] ; (dd) : dose-dense ; Cp : capécitabine ; Ev : everolimus ; Cb : carboplatine ; Bv : bévacizumab ; P : pertuzumab ; CD8+/FoxP3+ : ratio entre le nombre de TIL CD8+ et le nombre de TIL FoxP3+ ; Ptmb : panitumumab ; Ctx : cétuximab ; SSM : survie sans métastase ; SSCS : survie spécifiquement liée au cancer du sein.

de RCH à la chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) des CS riches en TIL. Dans cette étude, les LPBCs avaient 40-42 % de RCH, contre seulement 3-7 % chez les tumeurs dépourvues de TIL. En tant que variable continue, la TIL-d était également prédictive de RCH. De même, dans l'étude translationnelle PREDICT, analysant uniquement les CS HER2- de l'essai GeparQuinto, le taux de RCH des LPBCs était significativement plus élevé que celui des non LPBC [27] (*tableau V*).

Dans GeparSixto, le taux de RCH des LPBCs était significativement plus élevé dans le bras ayant reçu du carboplatine [28] (*tableau V*). D'autres petites séries soulignent aussi l'association entre la haute TIL-d et le taux élevé de RCH dans les CS ROE- et/ou TN [29,30].

Paradoxalement la TIL-d n'a pas été prédictive du taux de RCH dans l'essai NeoALTO, mentionné plus haut. En effet, la TIL-d supérieure à 5 % était certes associée à une augmentation du taux de RCH quel que soit le bras de traitement, néanmoins aucune association entre le taux de RCH et les différents seuils de la TIL-d au-delà de 5 % n'a pu être mise en évidence [23]. De même dans deux autres grands essais de TNA sur les CS HER2+, NeoSphere et TRYPHAENA, la TIL-d en tant que variable continue n'était pas prédictive du taux de RCH. Plusieurs explications d'une telle situation ont été proposées. Par exemple, dans NeoSphere, des taux élevés de RCH ont été obtenus même dans les tumeurs pauvres en TIL mais ayant reçu le double blocage de HER2 (trastuzumab + pertuzumab) associé au docétaxel, tandis qu'une différence en termes de taux de RCH selon la densité de TIL a pu être démontrée chez les pts traités par la combinaison de deux des trois traitements vus ci-dessus [31] (*tableau V*). Dans TRYPHAENA [32], un nombre non négligeable de RCH a été également observé dans les tumeurs pauvres en TIL, alors qu'étonnamment dans certaines tumeurs riches en TIL, le taux de RCH était faible. Nous ne disposons pas à l'heure actuelle d'explication claire pour justifier le fait que dans les nouveaux essais de TNA des CS HER2+, la TIL-d ne ressorte pas comme un marqueur prédictif puissant du taux de RCH. Il semblerait que la combinaison du double blocage de HER2 et de la CT aurait un effet immunogène différent d'une monothérapie anti-HER2 ou d'une CT seule. D'ailleurs, dans une petite série japonaise, la densité importante de TIL a été prédictive du taux de RCH élevé dans une cohorte de pts avec un CS HER2+/ROE- traité par CTNA mais sans anti-HER2 [30] (*tableau V*).

En ce qui concerne les CS ROE+, les données sur la valeur prédictive de la TIL-d sont rares. Les analyses exploratoires dans les sous-groupes ROE+ des essais GeparDuo, GeparTrio et GeparQuinto semblent montrer une augmentation du taux de RCH chez les pts avec des LPBC. Toujours dans la sphère ROE+, la densité de TIL au diagnostic semblerait corrélérer avec la réponse anti-proliférative précoce aux TNAs par les inhibiteurs d'aromatase [33,34].

L'impact du phénotype des TIL sur la réponse du CS au TNA est moins exploré que son impact sur le pronostic. Notre équipe a

démonstré, dans deux essais néoadjuvants combinant un anti-EGFR à une CT conventionnelle (*tableau V*), que les CS TN avec un ratio entre les TIL CD8+ et les TIL FoxP3+ (CD8+/FoxP3+) élevé avant le traitement avaient par la suite un taux de RCH important [35,36]. Plus marquant encore, dans un de ces essais, ce ratio était le seul facteur prédictif de RCH [36].

Miyashita et al. ont montré, sur une série de CS TN, que le CD8+/FoxP3+, seul ou combiné à la valeur du Ki67, était un facteur prédictif puissant du taux de RCH. En effet, les tumeurs avec un CD8+/FoxP3+ et un Ki67 élevés avaient un taux de RCH très important (70 %) ; à l'inverse, les tumeurs avec un faible ratio CD8+/FoxP3+ et un Ki67 bas avaient un taux de RCH médiocre d'environ 5 % (*tableau V*) [37].

Dans chaque de ces trois études un taux élevé de TIL CD8+ était également prédictif de RCH, tandis qu'aucune valeur prédictive n'a pu être établie pour le taux de TIL FoxP3+. De plus, la valeur prédictive du ratio CD8+/FoxP3+ a été plus importante que celle du taux de TIL CD8+. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les taux absolus de TIL CD8+ et de TIL FoxP3+ reflètent l'intensité globale de la réponse immune au cancer, tandis que le ratio indique le niveau du « frein » de cette réponse par les mécanismes physiologiques. Ainsi, dans les cycles « cancer-immunité » induits par les agents thérapeutiques, l'action anti-tumorale des TIL CD8+ peut être davantage augmentée si le nombre de TIL FoxP3+ est faible (ratio CD8+/FoxP3+ élevé), résultant, dans le meilleur cas, en RCH.

TIL post-TNA et le pronostic des patientes

L'effet de la CT sur la quantité de TIL dans le CS a été souligné pour la première fois par Demaria et son équipe, qui ont montré que chez 30 % de CS dépourvu de TIL lors du diagnostic, des TIL pouvaient être détectés après un TNA par paclitaxel. Le recrutement de TIL a été constaté à la fois en cas de réponse clinique complète ou partielle, mais n'était pas retrouvé si la diminution de la taille tumorale était inférieure à 50 % [38]. Ces observations ont indiqué que :

- le TNA peut faire développer, dans certains CS, une réaction immune dans le lit tumoral ;
- l'induction de la réponse immune par le TNA jouerait un rôle dans la fonte tumorale ;
- par conséquent le pronostic de la patiente pourrait dépendre de la réponse immune intra-tumorale induite par le TNA.

L'augmentation de la fréquence d'utilisation de TNAs dans la prise en charge des CS a permis de vérifier ces hypothèses. Dans une cohorte de pts avec le CS TN, Dieci et al. [39] ont montré que la persistance d'un riche infiltrat lymphocytaire après la CTNA était associée à un pronostic favorable, même si le résidu tumoral (RT) restait important (> 2 cm). Dans cette étude, seulement 9,7 % de pts ont eu un RT post-CTNA équivalent à un LPBC. Ces RT étaient de petite taille (< 2 cm) et associés au

pN0 post-CTNA. De plus, les pts avec ce type de RT avaient la meilleure survie sans métastase et la SG que les pts avec un RT pauvre en TIL. Également, chez les pts N+ post-CTNA et/ou avec un RT supérieur à 2 cm la TIL-d de 50 % ou plus était un marqueur majeur de bon pronostic (*tableau V*). Cette étude reste à l'heure actuelle la plus importante qui a évalué l'impact pronostique de la TIL-d post-CTNA dans le CS. Ces résultats semblent conforter l'hypothèse que la stimulation de la réponse immune aux CS TN devrait permettre d'améliorer leur pronostic à long terme même dans la situation de persistance d'un RT post-CTNA.

Outre la densité de TIL totaux, le caractère cytotoxique majoritaire des TIL post-CTNA, traduit par le CD8+/FoxP3+ élevé, semble apparaître comme un des facteurs prédictifs les plus puissants de bon pronostic. Ladoire et al. [40] ont montré que ce ratio a été associé à la fois à une meilleure SSR et à une meilleure SG dans 2 cohortes de pts du CS (*tableau V*). À noter, le CD8+/FOXP3+ élevé avait une meilleure valeur pronostique que la RCH dans la cohorte de tumeurs HER2+. Quand le CD8+/FOXP3+ et le stade histologique selon la classification de AJCC ont été combinés pour former un nouveau paramètre nommé PathIm (pour *pathological-immunological scoring system*), le PathIm bas a été associé avec une meilleure SSR/SG indépendamment du traitement reçu et de la qualité de la réponse histologique. Ainsi, Ladoire et al. furent les premiers à montrer que la combinaison favorable d'un paramètre histologique (taille du RT post-CTNA) et d'un paramètre immunologique (CD8+/FOXP3+) pouvait permettre d'identifier un sous-groupe

de pts avec une SG et une SSR à 5 ans excellentes malgré l'absence de la RCH.

Comme l'ont montré Miyashita et al. dans une étude récente sur 101 CS TN (*tableau V*), pas seulement la valeur absolue du CD8+/FoxP3+ post-TNA apparaît comme le facteur pronostique, mais aussi le niveau de son augmentation induite par les traitements semble être un marqueur dynamique pronostique également intéressant. Dans cette étude, la SSR ainsi que la SG étaient toutes les deux significativement associées à un ratio CD8+/FoxP3+ post-TNA élevé. De plus, ce ratio a clairement changé, suite au traitement, chez 47 % des patients, de 0,12 à 18,32 fois. Le taux de récurrences était significativement plus élevé chez les pts pour lesquelles le ratio restait inchangé à la fin du TNA [41].

TIL en tant que biomarqueurs pour les immunothérapies (IT)

Après les résultats impressionnants des premiers agents ciblant les molécules régulatrices de la réponse immune (ICR, pour *immune checkpoint regulators* [anglais]) dans le mélanome, plusieurs essais de Phase 1 ont testé l'efficacité de ce nouveau genre de traitement dans le CS [42]. La plupart de ces essais ont évalué les inhibiteurs de l'axe PD-1/PD-L1, dont l'activation est encore l'une des modalités du « frein physiologique » de la réponse immune : les cytokines secrétées lors d'une réaction immune forte induisent l'expression de PD-1 et PD-L1 sur les lymphocytes engagés dans cette réaction, et l'activation de PD-1 par son ligand PD-L1 inhibe les cellules effectrices, comme les

TABLEAU VI

Utilisation des caractéristiques des TIL comme biomarqueurs putatifs pour les immunothérapies dans le cancer du sein

Auteur, année, essai clinique	Médicament testé, type de cancer, nombre de cas évalués pour l'efficacité du médicament (n)	Caractéristique de TIL évaluée, méthode de détection, seuil appliqué	Résultats
Nanda, 2016, KEYNOTE 012 [49]	Pembrolizumab (anti-PD1, MK-3475), CS TN et autres cancers solides avancés, n = 54 (CS TN)	Expression de PD-L1, IHC (clone 22C3), PD-L1+ : ≥ 1 % des TIL ou des cellules tumorales exprimant PD-L1	Réponse globale : 18,5 % ; tumeurs PD-L1+ : 59 % ; pas de valeur prédictive
Rugo, 2015, KEYNOTE 028 SABCS 2015, abstract S5-07	Pembrolizumab, CS ROE+/HER2- métastatique, n = 21	Expression de PD-L1, IHC (clone 22C3), PD-L1+ : ≥ 1 % des TIL ou des cellules tumorales exprimant PD-L1	Réponse globale : 12 % ; tumeurs PD-L1+ : 19 % ; pas de valeur prédictive
Emens, 2015, SABCS 2015, abstract PD1-6	Atezolizumab (anti-PD-L1, MPDL3280A), CSTN métastatique, n = 21	Expression de PD-L1, IHC (clone SP142), PD-L1+ : ≥ 5 % des TIL exprimant PD-L1	Réponse globale : 19 % ; tumeurs PD-L1+ : 23 % ; pas de valeur prédictive
Dirix, 2015, JAVELIN SABCS 2015, abstract S1-04	Avelumab (anti-PD-L1), CS localement avancé ou métastatique, tous sous-types, n = 156	Expression de PD-L1, IHC	Réponse globale : CSTN : 8,8 % ROE+/HER2- : 2,8 % HER2+ : 3,8 % Tendance de plus de réponses parmi les tumeurs PD-L1+ (33 %, 4/12 pts) que parmi les PD-L1- (3/124 pts)

CS : cancer du sein ; TN : triple négatif ; IHC : immuno-histochimie.

lymphocytes CD8+, CD4+ ou B. Il n'est pas surprenant, alors, que PD1 et PD-L1 sont le plus fréquemment exprimés dans les CS TN (jusqu'à 50 % de cas, dépendant du seuil utilisé pour la positivité [43-45]), également plus riches en TIL que les autres sous-types. Néanmoins, ni l'expression de PD-1 ni de PD-L1 était prédictive de réponse aux anti-PD-1/PD-L1 dans les premiers essais du ciblage de PD-1/PD-L1 dans le CS (*tableau VI*). Il a été évoqué qu'au fait, c'est la quantité des cellules effectrices de la réponse immune dans les tumeurs qui sera prédictive de réponse à l'enlèvement du « frein » par les anti-PD-L1/PD-1. Une étude de pembrolizumab dans le mélanome a montré que le meilleur biomarqueur prédictif de réponse était la densité des lymphocytes CD8+ à la marge invasive des tumeurs [46].

Il a été récemment démontré que les cancers à forte charge mutationnelle répondent mieux aux ICR [47]. Ce sont encore les CS TN qui ont cette charge élevée, et, en conséquence, un taux plus élevé de néoantigènes [48]. Grâce à la possibilité de quantification précise la charge mutationnelle, ou le taux de néoantigènes, pourraient devenir des biomarqueurs prédictifs utiles, si validés dans les études plus larges.

Au total, la complexité de la réponse immune au cancer nécessitera probablement plusieurs biomarqueurs prédictifs de réponse aux IT, adaptés au type de traitement. La densité de TIL totaux serait utile pour une première sélection de patients, laquelle indiquera si les traitements immuno-stimulants ou immuno-inhibants devraient être appliqués. La suite sera spécifique pour chaque agent et déterminera les caractéristiques des TIL qui pourraient servir pour une sélection plus fine. Il ne faut pas oublier que la réponse aux IT est dynamique, ce qui implique la nécessité de déterminer aussi le meilleur moment pour évaluation de biomarqueurs potentiels, lequel n'est pas forcément celui avant le démarrage du traitement.

Conclusion

L'analyse des TIL a permis d'identifier des sous-groupes du CS avec un pronostic et/ou une réponse au traitement particuliers. À l'heure actuelle, les données des études adjuvantes ou néoadjuvantes suggèrent que la plupart des CS TN ou HER2+ avec 50 % et plus de surface stromale occupée par les TIL présenteront un meilleur pronostic (données des séries en adjuvant) ou une importante réponse à la CTNA (données des séries en néoadjuvant) avec pour corollaire un pronostic plus favorable. À l'inverse, les CS TN ou HER2+ pauvres en TIL présenteront une réponse plus limitée et une survie vraisemblablement réduite. Cependant, ces profils ne sont pas entièrement spécifiques et des exceptions existent. Par ailleurs, la présence de TIL dans le résidu tumoral post-néoadjuvant est également un important facteur pronostique et pourrait permettre, dans le cadre d'essais cliniques, de stratifier des patientes pour le choix de stratégies d'immunothérapie. Cependant, aucune décision thérapeutique en adjuvant ou néoadjuvant ne peut être prise sur la base de l'évaluation des TIL à ce jour.

Le développement de biomarqueurs associés aux TIL dans le domaine du CS en est encore à ses débuts. Même si un grand pas a été réalisé récemment par la standardisation de l'évaluation des TIL (analyse quantitative), de nombreux problèmes persistent, en particulier la nécessité d'une large mise en œuvre de programmes éducationnels pour diffuser ces approches morphologiques à la communauté des pathologistes. Enfin, l'essor de l'analyse biomarqueurs émergents en fonction du profil et/ou l'activité des TIL et autres cellules immunes (analyse qualitative) nécessiteront une validation élargie, à la fois analytique et clinique.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2012;21(3):309-22.
- [2] Pickup MW, Mouw JK, Weaver VM. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer. *EMBO Rep* 2014;15(12):1243-53.
- [3] Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 2013;19(11):1423-37.
- [4] Klemm F, Joyce JA. Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer. *Trends Cell Biol* 2015;25(4):198-213.
- [5] Burnet FM. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res* 1970;13:1-27.
- [6] Smyth MJ, Dunn GP, Schreiber RD. Cancer immunosurveillance and immunoediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity. *Adv Immunol* 2006;90:1-50.
- [7] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331(6024):1565-70.
- [8] Redig AJ, McAllister SS. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. *J Intern Med* 2013;274(2):113-26.
- [9] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013;39(1):1-10.
- [10] Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol* 2013;31:51-72.
- [11] Yuan J, Hegde PS, Clynes R, Foukas PG, Harari A, Kleen TO, et al. Novel technologies and emerging biomarkers for personalized cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2016;4:3.
- [12] Sautes-Fridman C, Lawand M, Giraldo NA, Kaplon H, Germain C, Fridman WH, et al. Tertiary lymphoid structures in cancers: prognostic value, regulation, and manipulation for therapeutic intervention. *Front Immunol* 2016;7:407.
- [13] Denkert C, Wienert S, Poterie A, Loibl S, Budczies J, Badve S, et al. Standardized evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: results of the ring studies of the international immuno-oncology biomarker working group. *Mod Pathol* 2016;29(10):1155-64.
- [14] Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruner G, et al. The evaluation

- of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015;26(2):259-71.
- [15] Moore Jr OS, Foote Jr FW. The relatively favorable prognosis of medullary carcinoma of the breast. *Cancer* 1949;2(4):635-42.
- [16] Rakha EA, Aleskandarany M, El-Sayed ME, Blamey RW, Elston CW, Ellis IO, et al. The prognostic significance of inflammation and medullary histological type in invasive carcinoma of the breast. *Eur J Cancer* 2009;45(10):1780-7.
- [17] Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Muller BM, Komor M, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(1):105-13.
- [18] Loi S, Sirtaine N, Piette F, Salgado R, Viale G, Van Eenoo F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol* 2013;31(7):860-7.
- [19] Loi S, Michiels S, Salgado R, Sirtaine N, Jose V, Fumagalli D, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol* 2014;25(8):1544-50.
- [20] Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein L, Perez EA, Shulman LN, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol* 2014;32(27):2959-66.
- [21] Perez EA, Ballman KV, Tenner KS, Thompson EA, Badve SS, Bailey H, et al. Association of stromal tumor-infiltrating lymphocytes with recurrence-free survival in the N9831 adjuvant trial in patients with early-stage HER2-positive breast cancer. *JAMA Oncol* 2016;2(1):56-64.
- [22] Dieci MV, Mathieu MC, Guarneri V, Conte P, Delalogue S, Andre F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials. *Ann Oncol* 2015;26(8):1698-704.
- [23] Salgado R, Denkert C, Campbell C, Savas P, Nuciforo P, Aura C, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and associations with pathological complete response and event-free survival in HER2-positive early-stage breast cancer treated with lapatinib and trastuzumab: a secondary analysis of the NeoALTO trial. *JAMA Oncol*; 2015;1(4):448-54.
- [24] Ali HR, Provenzano E, Dawson SJ, Blows FM, Liu B, Shah M, et al. Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12,439 patients. *Ann Oncol* 2014;25(8):1536-43.
- [25] Bates GJ, Fox SB, Han C, Leek RD, Garcia JF, Harris AL, et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5373-80.
- [26] West NR, Kost SE, Martin SD, Milne K, Deleeuw RJ, Nelson BH, et al. Tumor-infiltrating FOXP3(+) lymphocytes are associated with cytotoxic immune responses and good clinical outcome in oestrogen receptor-negative breast cancer. *Br J Cancer* 2013;108(1):155-62.
- [27] Issa-Nummer Y, Darb-Esfahani S, Loibl S, Kunz G, Nekljudova V, Schrader I, et al. Prospective validation of immunological infiltrate for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer - a substudy of the neoadjuvant Gepar-Quinto trial. *PLoS One* 2013;8(12):e79775.
- [28] Denkert C, von Minckwitz G, Bräse JC, Sinn BV, Gade S, Kronenwett R, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without Carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol* 2015;33(9):983-91.
- [29] Ono M, Tsuda H, Shimizu C, Yamamoto S, Shibata T, Yamamoto H, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132(3):793-805.
- [30] Yamaguchi R, Tanaka M, Yano A, Tse GM, Yamaguchi M, Koura K, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are important pathologic predictors for neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Hum Pathol* 2012;43(10):1688-94.
- [31] Bianchini G, Pusztai L, Pienkowski T, Im YH, Bianchi GV, Tseng LM, et al. Immune modulation of pathologic complete response after neoadjuvant HER2-directed therapies in the NeoSphere trial. *Ann Oncol* 2015;26(12):2429-36.
- [32] Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24(9):2278-84.
- [33] Dunbier AK, Ghazoui Z, Anderson H, Salter J, Nerurkar A, Osin P, et al. Molecular profiling of aromatase inhibitor-treated postmenopausal breast tumors identifies immune-related correlates of resistance. *Clin Cancer Res* 2013;19(10):2775-86.
- [34] Dieci MV, Griguolo G, Miglietta F, Guarneri V. The immune system and hormone-receptor positive breast cancer: is it really a dead end? *Cancer Treat Rev* 2016;46:9-19.
- [35] Nabholz JM, Abrial C, Mouret-Reynier MA, Dauplat MM, Weber B, Gligorov J, et al. Multicentric neoadjuvant phase II study of panitumumab combined with an anthracycline/taxane-based chemotherapy in operable triple-negative breast cancer: identification of biologically defined signatures predicting treatment impact. *Ann Oncol* 2014;25(8):1570-7.
- [36] Nabholz JM, Chalabi N, Radošević-Robin N, Dauplat MM, Mouret-Reynier MA, Van Praagh I, et al. Multicentric neoadjuvant pilot phase II study of cetuximab combined with docetaxel in operable triple negative breast cancer. *Int J Cancer* 2016;138(9):2274-80.
- [37] Miyashita M, Sasano H, Tamaki K, Chan M, Hirakawa H, Suzuki A, et al. Tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in triple-negative breast cancer: its correlation with pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148(3):525-34.
- [38] Demaria S, Volm MD, Shapiro RL, Yee HT, Oratz R, Formenti SC, et al. Development of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer after neoadjuvant paclitaxel chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2001;7(10):3025-30.
- [39] Dieci MV, Criscitiello C, Goubar A, Viale G, Conte P, Guarneri V, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Ann Oncol* 2014;25(3):611-8.
- [40] Ladoire S, Mignot G, Dabakuyo S, Arnould L, Apetoh L, Rebe C, et al. In situ immune response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer predicts survival. *J Pathol* 2011;224(3):389-400.
- [41] Miyashita M, Sasano H, Tamaki K, Hirakawa H, Takahashi Y, Nakagawa S, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Breast Cancer Res* 2015;17:124.
- [42] Pusztai L, Karn T, Safonov A, Abu-Khalaf MM, Bianchini G. New strategies in breast cancer: immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2016;22(9):2105-10.
- [43] Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res* 2014;2(4):361-70.
- [44] Gatalica Z, Snyder C, Maney T, Ghazalpour A, Holterman DA, Xiao N, et al. Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in common cancers and their correlation with molecular cancer type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(12):2965-70.
- [45] Wimberly H, Brown JR, Schalper K, Haack H, Silver MR, Nixon C, et al. PD-L1 expression correlates with tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant

- chemotherapy in breast cancer. *Cancer Immunol Res* 2015;3(4):326-32.
- [46] Tumei PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515(7528):568-71.
- [47] Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(23):2189-99.
- [48] Luen S, Virassamy B, Savas P, Salgado R, Loi S. The genomic landscape of breast cancer and its interaction with host immunity. *Breast* 2016;29:241-50.
- [49] Nanda R, Chow LQ, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study. *J Clin Oncol* 2016;34(21):2460-7.



Les traitements médicaux néoadjuvants des cancers du sein luminaux en 2016

Paul H. Cottu

Reçu le 17 septembre 2016
Accepté le 26 septembre 2016
Disponible sur internet le :
3 novembre 2016

PSL Research University, institut Curie, département d'oncologie médicale, 26,
rue d'Ulm, 75005 Paris, France

paul.cottu@curie.fr

Mots clés

Cancer du sein luminal
Néoadjuvant
Hormonothérapie
Chimiothérapie

■ Résumé

Les traitements systémiques néoadjuvants ont été amplement étudiés dans les cancers du sein luminaux (RE+/HER2—). La chimiothérapie cytotoxique conventionnelle permet d'augmenter le taux de conservation mammaire, mais avec un faible taux de réponse histologique complète dont la valeur pronostique reste incertaine. L'hormonothérapie pour une durée d'au moins 4–6 mois permet les mêmes résultats cliniques, avec une moindre toxicité. Les critères biologiques de réponse à l'hormonothérapie sont en cours de définition. La situation néoadjuvante est le cadre idéal pour une évaluation précoce de nouvelles classes médicamenteuses et la documentation biologique de la réponse et la résistance aux traitements.

Keywords

Luminal breast cancer
Neoadjuvant
Endocrine therapy
Chemotherapy

■ Summary

Systemic neoadjuvant therapy of luminal breast cancer in 2016

Neoadjuvant systemic therapies have been extensively evaluated in luminal breast cancer. Conventional cytotoxic chemotherapy increases breast conservation rate, albeit with a low level of complete pathological response of uncertain clinical significance. Endocrine therapies allow similar clinical results with much less side effects. Biological criteria of response to endocrine therapies are still being defined. The neoadjuvant setting must be used for early development of new compounds and to further document biological mechanisms of sensitivity and resistance to treatments.

Introduction

Les cancers infiltrants du sein se subdivisent classiquement en cancers triples négatifs ; surexprimant HER2 ; et « luminaux » en fonction de l'expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone (RE et RP) et de l'oncogène HER2. Selon cette description nosologique impérative à la phase diagnostique initiale, et les facteurs pronostiques conventionnels (taille, statut ganglionnaire, prolifération, âge), le traitement locorégional

optimal est potentiellement complété (indication adjuvante) par une chimiothérapie cytotoxique [1], une hormonothérapie [2,3], et un ciblage de HER2 [4]. Le bénéfice en survie sans rechute et en survie globale maintes fois confirmé a permis d'établir des recommandations thérapeutiques nationales et internationales [5]. Cependant, la présentation clinique initiale et le désir légitime de conservation mammaire ont motivé de nombreuses tentatives d'inversion de la séquence

thérapeutique (indication « néoadjuvante », tumeur en place), l'objectif essentiel étant de réduire le taux de mastectomies. Nous revoyons ici la place et l'apport potentiel des traitements médicaux néoadjuvants dans les cancers du sein luminaux (RE/RP+ et HER2-). Pour mémoire, le seuil d'expression considéré comme « positif » pour les récepteurs hormonaux peut varier entre 1 et 10 %. Par simplicité et clarté, nous avons retenu les études où les tumeurs étaient considérées comme RE et/ou RP positives, sans discuter le seuil.

Chimiothérapie cytotoxique

Plusieurs dizaines d'études évaluant l'apport de la chimiothérapie néoadjuvante ont été publiées depuis 20 ans. Aucune n'a été consacrée spécifiquement aux cancers du sein luminaux (CSL), mais il est néanmoins possible de revoir les apports essentiels de la chimiothérapie. Les schémas de référence associent au mieux anthracyclines et taxanes, pour une durée de 4 à 8 cycles avec une dose intensité conventionnelle [6]. Globalement, la chimiothérapie néoadjuvante permet un taux de conservation mammaire de 58 %, soit de manière assez stable un gain de 10 % [7]. Au-delà de la conservation mammaire, il est rapidement apparu qu'un critère essentiel d'évaluation de la chimiothérapie néoadjuvante était la réponse histologique, autrement dit la caractérisation anatomopathologique du reliquat tumoral observé sur la pièce opératoire.

Plusieurs classifications, appliquées indifféremment à tous les sous-types de cancers du sein, ont été développées ([tableau I](#)). Les taux de réponse histologique complète (RCH) sont apparus globalement plus faibles dans les CSL, variant de moins de 10 % à un peu moins de 30 % [6,8], et l'expression du RE est considérée comme un facteur prédictif négatif de réponse à la chimiothérapie. Plus récemment, les taux de RCH après chimiothérapie néoadjuvante ont été réappréciés de manière spécifique dans les CSL en fonction du sous-type (luminal A versus luminal B) [9,10] ou de manière approchée selon le grade [11], ou encore selon le type histologique [11,12] ([tableau II](#)).

Malgré ces résultats en apparence décevants, les CSL gardent globalement un meilleur pronostic que les autres sous-types de cancer du sein, au moins dans les cinq premières années. Une revue récente de 12 essais internationaux ayant inclus près de 12 000 patientes a confirmé la valeur pronostique favorable de la RCH définie par l'absence de cancer infiltrant résiduel dans le sein et l'absence d'envahissement ganglionnaire, mais en soulignant la force particulière de cette association pour les cancers du sein triple négatifs (EFS : HR : 0,24, 95 % CI : 0,18–0,33 ; OS : 0,16, 0,11–0,25) et les cancers du sein HER+/RH- (EFS : 0,15, 0,09–0,27 ; OS : 0,08, 0,03, 0,22) [11]. De manière frappante, la valeur pronostique de la RCH apparaît beaucoup plus faible dans les CSL, et en particulier dans les cancers luminaux de bas grade [9,11] ([figure 1](#)).

TABLEAU I

Classifications de la réponse histologique à la chimiothérapie

Classification	Réponse
Sataloff	Tumeur primaire mammaire
	TA : effet thérapeutique total ou presque total
	TB : effet thérapeutique de plus de 50 % mais pas total
	TC : moins de 50 % d'effet thérapeutique
	TD : pas d'effet thérapeutique
	Ganglions axillaires
	NA : évidence d'un effet thérapeutique, pas de maladie résiduelle
	NB : pas de métastase ou d'effet thérapeutique
	NC : évidence d'un effet thérapeutique mais métastase axillaire toujours présente
	ND : métastase axillaire toujours présente et viable et pas d'effet thérapeutique
Chevallier	Classe 1 : rémission complète : disparition tumorale complète macroscopique et microscopique dans le sein et l'aisselle
	Classe 2 : carcinome in situ, pas d'atteinte ganglionnaire
	Classe 3 : carcinome invasif avec altération stromale
	Classe 4 : rares altérations ou absence d'altération des cellules tumorales
TNM	Stadification dite ypTNM, identique à la classification pTNM

TABLEAU II

Taux de réponse histologique complète à la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein luminaux

Classification	RCH	Référence
Type histologique		
Lobulaire	5,9-7,8 %	Cortazar et al. [11] ; Petrelli et al. [12]
Grade		
1-2	7,5 %	Cortazar et al. [11]
Sous-type moléculaire		
Luminal A	3-15,3 %	Bonnefoi et al. [10]
Luminal B	16-26,7 %	Von Minckwitz et al. [9]

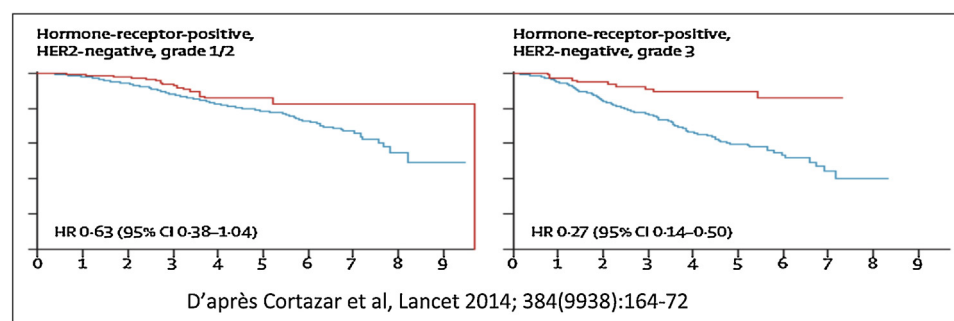


FIGURE 1

Valeur pronostique de la réponse complète histologique dans les cancers luminaux selon le grade. D'après Cortazar et al., Lancet 2014; 384(9938):164-72

Dans ce contexte, de nouvelles grilles d'évaluation de la réponse histologique ont récemment été développées pour tenter de mieux rendre compte de l'effet de la chimiothérapie néoadjuvante dans les CSL. La *residual cancer burden* (RCB) associe des éléments classiques de réponse histologique (résidu infiltrant, atteinte ganglionnaire) à des éléments plus quantitatifs tels la cellularité résiduelle et la taille des éventuelles métastases ganglionnaires [13,14]. Le RCB est catégorisé en 4 classes, de RCB 0 (RCH) à RCB III. L'apport essentiel du RCB est de réévaluer favorablement le pronostic des patientes présentant une réponse classée RCB I (donc non-RCH) permettant de mieux apprécier le bénéfice éventuel de la chimiothérapie même en l'absence de réponse complète. Un score de réponse à la chimiothérapie encore plus spécifique des CSL, le score CPS EG, a également été développé par l'équipe du MD Anderson Cancer Center (tableau III). Ce score combine des éléments de stade clinique initial (« C »), stade pathologique à l'issue de la chimiothérapie (« PS »), et des éléments biologiques de fin de traitement : l'expression du RE (« E ») et le grade nucléaire (« G ») [15]. Sept classes (de 0 à 6 points) sont ainsi définies qui permettent de préciser le pronostic post-chimiothérapie néoadjuvante. De manière intéressante, ce score a été validé avec les seuils de 1 % et 10 % d'expression du RE [15]. Ces nouveaux scores de réponse n'ont pas à ce jour reçu de validation prospective.

Hormonothérapie néoadjuvante

L'alternative médicamenteuse à la chimiothérapie cytotoxique dans les CSL est l'hormonothérapie, ensemble thérapeutique ciblant le récepteur aux œstrogènes. Malgré sa propriété intrinsèque de thérapie ciblée et un grand nombre d'études ayant établi son efficacité en situation néoadjuvante que nous détaillons ci-après, l'hormonothérapie reste paradoxalement moins fréquemment utilisée que la chimiothérapie en cas de tumeur luminale non accessible à un traitement conservateur d'emblée. Les études pilote historiques ont validé l'efficacité clinique de l'HT, que ce soit pour le tamoxifène ou pour les inhibiteurs de l'aromatase [16,17]. Globalement, l'HT néoadjuvante augmente le taux de conservation mammaire de manière similaire à la chimiothérapie, à condition d'un traitement suffisamment prolongé (au moins 16 semaines). Sur le plan biologique, l'introduction de l'HT permet une diminution rapide des marqueurs de prolifération sans toutefois induire des taux de RCH supérieurs à 10 %. Les études de deuxième génération ont comparé, chez les patientes ménopausées, tamoxifène et inhibiteurs de l'aromatase (IA). Cinq études ont été rapportées, qui ont permis une méta-analyse sur données publiées. La réponse clinique apparaît significativement supérieure sous IA (OR = 1,9, $p = 0,009$) [18], de même que la réponse ultrasonographique (OR = 1,54,

TABLEAU III

Score CPS EG. Le score conduit à sept classes (de 0 à 6 points) permettant de préciser le pronostic postopératoire

Stade	Points
C : Stade clinique	
I	0
IIA	0
IIB	1
IIIA	1
IIIB	2
IIIC	2
PS : stade pathologique	
I	0
IIA	1
IIB	1
IIIA	1
IIIB	1
IIIC	2
E : récepteur aux œstrogènes	
Négatif	1
Exprimé	0
G : grade nucléaire	
I-II	0
III	1

$p = 0,001$) [18] et le taux de conservation mammaire ($OR = 1,62$, $p < 0,001$) [17]. Il existe de plus une tendance non significative à une meilleure réponse histologique [17]. L'étude IMPACT a spécifiquement comparé tamoxifène et anastrozole, en mettant l'accent sur les analyses biologiques ancillaires et en particulier l'analyse des variations d'expression du Ki67 [19]. Il n'a malheureusement pas été possible de mettre en évidence un lien entre Ki67 et réponse clinique ou ultrasonographique [20], mais uniquement un rôle pronostique de la valeur du Ki67, en particulier après traitement [21]. Ce résultat a servi de base au développement du score *preoperative endocrine prognostic index* (PEPI), première tentative de définition de réponse histo-biologique à l'HT néoadjuvante. L'étude P024 comparant létrozole et tamoxifène pour 16 semaines en situation néoadjuvante a servi de base à ce développement [22]. Le score PEPI combine de manière dynamique (c'est-à-dire acquisition après traitement) des caractéristiques tumorales (taille histologique finale et statut ganglionnaire histologique final) et biologique (niveau d'expression du RE et de Ki67 après

TABLEAU IV

Score PEPI. Le score conduit à 3 classes (scores 0/1-3/4-12) permettant de préciser le pronostic postopératoire

Marqueur	Points survie sans rechute	Points survie globale spécifique
Taille		
T1-2	0	0
T3-4	3	3
Statut ganglionnaire		
Négatif	0	0
Positif	3	3
Ki67		
0-2,7 %	0	0
2,8-7,3 %	1	1
7,4-19,7 %	1	2
19,8-53,1 %	2	3
> 53,1 %	3	3
RE		
Allred 0-2	3	3
Allred 3-8	0	0

traitement). À chaque valeur de ces 4 variables est attribué un certain nombre de points ensuite combinés (tableau IV) pour une classification finale en trois classes hautement pronostiques. Notons toutefois que ce score n'a pas été validé prospectivement.

La comparaison IA et ciblage du RE a été étendue au fulvestrant, toujours chez les patientes ménopausées. Aucune différence clinique notable n'a été observée dans 2 études limitées [23,24]. Enfin les trois IA ont été comparés entre eux au sein de l'étude ACOSOG Z1031 [25]. Aucune différence clinique n'a été mise en évidence, avec un taux de RCH de 0-2 %. Cette étude a néanmoins permis de confirmer que l'hormonothérapie néoadjuvante exerçait un effet majeur sur la prolifération avec un effondrement du Ki67 aussi bien dans les tumeurs luminales A que luminales B.

Le positionnement de l'hormonothérapie néoadjuvante chez les patientes non ménopausées au diagnostic a été moins étudié. Une étude pilote menée chez 17 patientes et testant l'association analogue de la LH-RH et IA ($n = 14$) ou tamoxifène ($n = 3$) pour une durée de 4 à 6 mois a mis en évidence une réponse clinique chez la totalité des patientes, dont 80 % présentant une réponse partielle [26]. Une seule étude randomisée bien conduite a été rapportée, évaluant chez 197 patientes la comparaison anastrozole vs tamoxifène, sous couvert de goséréline

[27]. Cette étude confirme globalement la pertinence de cette approche y compris chez les patientes non ménopausées, en montrant que 6 mois de traitement par goséréline-anastrozole permettent une réponse clinique de 70 %, une réponse ultrasonographique de 58 % et une réponse IRM de 64 %. Ces résultats sont supérieurement significatifs à ceux obtenus avec la combinaison tamoxifène-goséréline. De même, les variations du Ki67 sont plus marquées dans le bras anastrozole.

Durée de l'hormonothérapie néoadjuvante

Par analogie avec la chimiothérapie néoadjuvante, les principaux essais d'HT néoadjuvante ont évalué des durées de traitement préopératoire, de 3 à 4 mois, soit 16 semaines en moyenne [19,22]. Cependant, certaines données suggèrent que des durées plus longues permettraient d'augmenter la réduction du volume tumoral [28].

À titre d'exemple, Dixon et al. ont rétrospectivement étudié les avantages potentiels d'un traitement prolongé avec le létrozole néoadjuvante chez 182 patientes [29]. Sur les 182 patients, 63 ont poursuivi le létrozole au-delà de trois mois pour différents motifs : réponse insuffisante pour un traitement conservateur, et refus ou contre-indication de la chirurgie. Au total, cette prolongation de traitement a permis d'obtenir in fine un taux de réponse clinique de 83,5 %, avec un taux de conservation mammaire de 72 %. De manière intéressante, des réponses tumorales pouvaient être observées aussi bien au cours des trois premiers mois, qu'au cours des mois suivants, suggérant une activité prolongée du létrozole. Ces données ont été confirmées par un essai de phase II mené chez 70 patientes âgées [30] : le délai médian de réponse objective était de 3,9 mois, plus d'un tiers des patientes répondeuses ont développé une réduction maximale du volume tumoral après au moins six mois de traitement. Des résultats similaires ont été obtenus dans d'autres études avec le létrozole, ainsi qu'avec l'exemestane [28].

S'il est ainsi fortement suggéré qu'une durée supérieure à 3, voire plutôt 6 mois, serait optimale, notons qu'aucune étude n'a randomisé la durée d'HT néoadjuvante ne serait-ce que pour évaluer son impact sur le taux de conservation mammaire. De plus, des durées trop prolongées d'HT pourraient théoriquement générer des mécanismes de résistance de conséquence imprévisible sur l'évolution tumorale [31]. En pratique, il apparaît raisonnable d'adapter la durée de l'HT préopératoire à une évaluation clinique et pluridisciplinaire régulière, dans le cadre d'un projet thérapeutique néoadjuvant de 4 à 6 mois.

Comparaison hormonothérapie et chimiothérapie

De manière intéressante, les approches systémiques néoadjuvantes par chimiothérapie ou hormonothérapie ont été comparées. Ces comparaisons sont historiquement justifiées par l'absence de différence majeure sur l'efficacité à long terme de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie adjuvantes dans les CSL [32]. De plus, compte tenu de l'absence de critère partagé d'évaluation de la réponse histologique et/ou biologique, les données de réponse clinique et radiologique (re) prennent ici toute leur valeur. Trois essais randomisés ont été rapportés, ayant inclus des patientes ménopausées ou non [33–35]. Les principales données de ces essais sont présentées dans la [tableau V](#).

L'analyse globale de ces trois essais montre en définitive l'absence de différence entre chimiothérapie et hormonothérapie néoadjuvante dans les CSL. Une évaluation méta-analytique sur données publiées permet d'évaluer les *odds ratio* [17] : réponse clinique : OR : 1,08 ; 95 % CI : 0,50–2,35 ; $p = 0.85$; $n = 378$; réponse radiologique : OR : 1,38 ; 95 % CI : 0,92–2,07 ; $p = 0.12$; $n = 378$; RCH : OR : 1,99 ; 95 % CI : 0,62–6,39 ; $p = 0.25$; $n = 378$; et conservation mammaire : OR : 0,65 ; 95 % CI : 0,41–1,03 ; $p = 0.07$; $n = 334$. Cette absence de bénéfice de

TABLEAU V
Études ayant comparé hormonothérapie et chimiothérapie néoadjuvante

Auteur	n	Schéma	Réponse clinique	Réponse radiologique	Taux de RCH	Conservation mammaire
Semiglazov	239	AP × 4 vs	64 %	46 %	6 %	24 %
		IA	64 % (ns)	40 % (ns)	3 % (ns)	33 % ($p = 0,058$)
Alba	95	EC × 4-TXT × 4 vs	66 %	NA	1 %	36 %
		Exemestane (± goséréline)	48 % ($p = 0,07$)		0 (ns)	29 % (ns)
Palmieri	44	FEC × 6 ou ¹ FEC × 3-TXT × 3 vs	54 %	54,5 %	0	54,6 %
		Létrozole	59 %	59,1 (ns)	0	68,2 % ($p : NA$)

AP : adriamycine-paclitaxel ; EC : épirubicine-cyclophosphamide ; TXT : docetaxel ; NA : non précisé.

¹Changement de traitement à mi-course pour les patientes non répondeuses cliniquement.

la chimiothérapie est de plus grevée par sa toxicité nettement plus sévère.

Hormonothérapie et thérapies ciblées

La situation néoadjuvante est également idéale pour l'évaluation précoce et rapide de nouvelles thérapies [36]. Le bevacizumab (en combinaison à la chimiothérapie) a été évalué dans 2 essais randomisés [37,38], avec des résultats directement contradictoires quant à l'effet sur les CSL. Plusieurs types de thérapies ciblées ont été évalués à la suite des résultats obtenus à la phase avancée [39], essentiellement au cours d'essais de phase II randomisés : ciblage de la voie PIK3 (everolimus [40]), des voies des facteurs de croissance (gefitinib [41]), de l'inflammation (celecoxib [42]), du cycle cellulaire (palbociclib [43]). Globalement, les résultats sont décevants [17]. Il n'existe pas de différence significative en termes de réponse clinique (OR : 0,91 ; 95 % CI : 0,70-1,19 ; $p = 0,50$; $n = 941$) malgré une certaine hétérogénéité entre les études. Il existe néanmoins une tendance à l'amélioration de la réponse radiologique (OR : 1,59 ; 95 % CI : 1,04-2,43 ; $p = 0,03$; $n = 355$) mais sans résultat probant sur le taux de RCH qui reste généralement inférieur à 10 %, ni sur le taux de conservation mammaire très inégalement évalué et rapporté.

Les résultats les plus intéressants apportés par ces études sont d'ordre biologique. L'ajout de l'everolimus au letrozole permet une réduction très significative (−90 %) de l'expression du Ki67 après 16 semaines de traitement en particulier chez

les patientes dont la tumeur présente une mutation de l'exon 9 de PIK3CA, alors que la variation est minime en cas de mutation de l'exon 20 ou de forme sauvage [40]. De même, l'adjonction du palbociclib, inhibiteur des kinases du cycle cellulaire CDK4/6, permet une diminution rapide (dès j15) et profonde (près de 100 %) de l'expression du Ki67 [43]. De manière encore plus intéressante, le monitoring biologique parfois réalisé au cours de ces études ouvre la piste au dépistage des résistances précoces notamment dans les tumeurs lumbinales B.

Perspectives

L'hormonothérapie néoadjuvante a démontré dans les CSL une efficacité clinique similaire à celle de la chimiothérapie cytotoxique conventionnelle, avec une meilleure tolérance. Elle reste cependant notoirement sous-utilisée. La faiblesse des taux de réponse histologique, avec des critères de jugement non standardisés, explique certainement en partie ces pratiques, et le développement de perspectives d'utilisation est donc indispensable. Nous distinguons au moins quatre voies de développement.

La situation néoadjuvante est considérée comme idéale pour évaluer précocement et rapidement de nouvelles options thérapeutiques. Les études de thérapies ciblées de première génération ont surtout permis de mettre en évidence un impact profond et rapide sur la prolifération tumorale, justifiant la poursuite d'études avec un objectif clinique mieux défini. Le

TABLEAU VI

Thérapies ciblées à l'étude en situation néoadjuvante dans les cancers du sein lumbinaux

Référence (n)	Schéma	Traitements	Durée	Objectif principal
Inhibiteurs de PI3KCA				
NCT02273973 n = 330	Phase II randomisée 1:1 en double insu vs placebo	Bras A : taselisib (6 mg : 5 j/7) plus letrozole Bras B : placebo + letrozole	16 sem	RCH
NCT01923168 n = 360	Phase II randomisée 1:1:1 en double insu vs placebo	Bras A : alpelisib (300 mg/j) + letrozole Bras B : buparlisib (100 mg/j) + letrozole Bras C : placebo + letrozole	24 sem	RCH
Inhibiteur d'AKT				
NCT01776008 n = 87	Phase II ouverte simple bras	MK-2206 (j2, 9, 16 et 23) + anastrozole + goséréline si non ménopausée	4 cycles de 28 jours	RCH selon Ki67
Inhibiteur de CDK4/6				
NCT01723774 n = 29	Phase II ouverte simple bras	Palbociclib (j1-21) + anastrozole + goséréline si non ménopausée	4 cycles de 28 jours	Arrêt du cycle cellulaire selon Ki67
NCT02296801 n = 306	Phase II randomisée 3:2:2:2, ouverte	Bras A : letrozole (14 sem) Bras B : letrozole (2 sem) puis letrozole + palbociclib (12 sem) Bras C : palbociclib (2 sem) puis letrozole + palbociclib (12 sem) Bras D : letrozole + palbociclib (14 sem)	14 sem	Variations Ki67 Réponse clinique complète

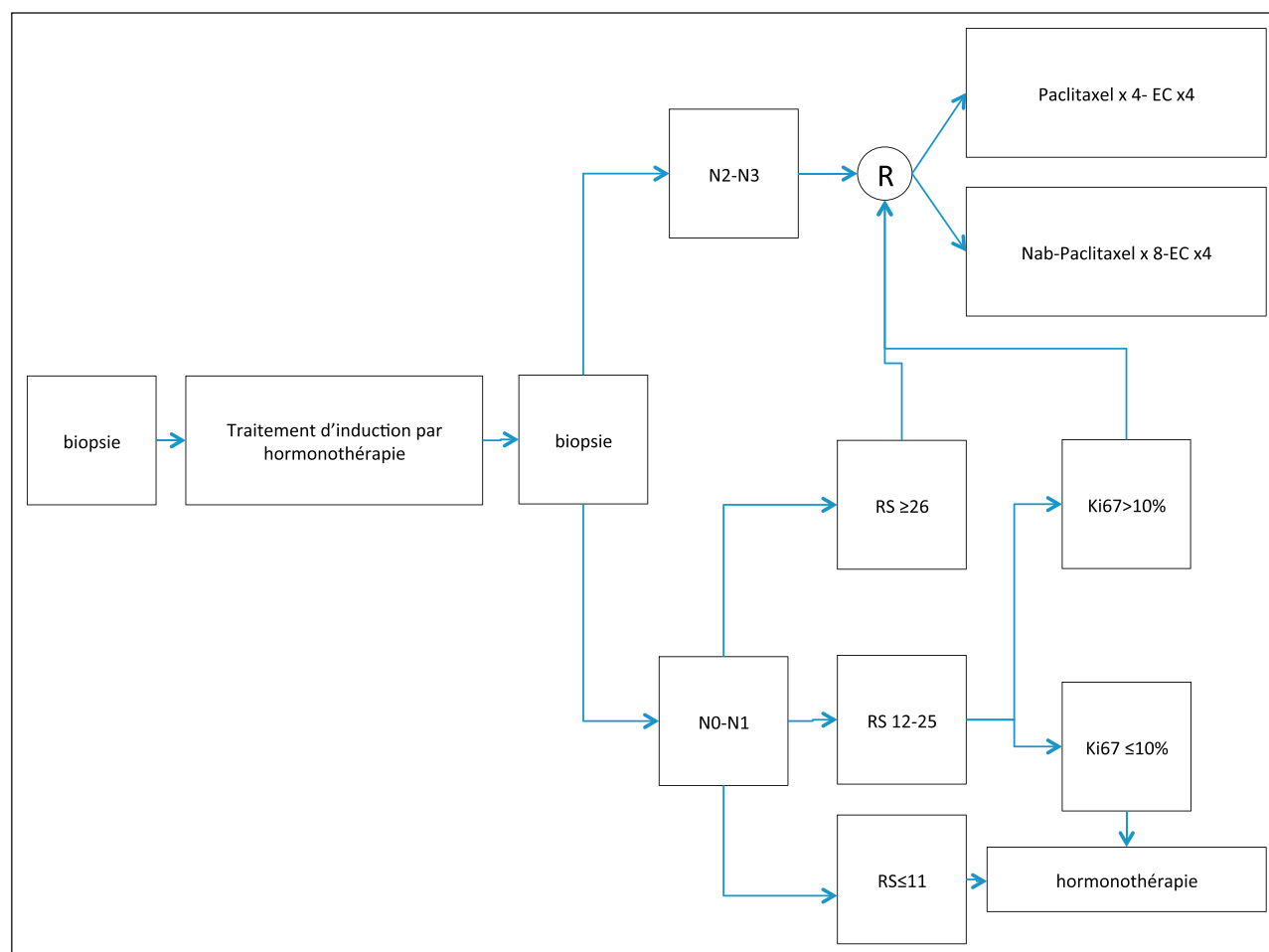


FIGURE 2
Schéma de l'essai ADAPT

tableau VI résume les principales études en cours ou récemment closes dont les résultats sont attendus en 2016-2017. Il est également possible d'utiliser l'indication néoadjuvante pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'essai WSG ADAPT propose ainsi d'évaluer précocement la sensibilité à l'hormonothérapie [44] : après une phase d'induction de 3 semaines, la réponse précoce est évaluée sur des critères complexes associant statut ganglionnaire, *recurrence score* (Oncotype Dx®) et Ki67 évalués sur une biopsie intermédiaire (figure 2). Les patientes considérées comme « faible risque » continue l'HT néoadjuvante, et les autres patientes, alors dites « haut risque », se voient proposer deux schémas de chimiothérapie. D'autres options stratégiques sont actuellement à l'étude. La question de la désescalade thérapeutique raisonnée est abordée par une étude de phase randomisée (NCT02400567) comparant chimiothérapie conventionnelle et une association letrozole-palbociclib chez des patientes atteintes de CSL défini par la signature moléculaire PAM50 (figure 3).

Le critère de jugement principal de cette étude est le RCB. Il est également possible d'évaluer des stratégies alternatives d'hormonothérapie comme la combinaison anastrozole-fulvestrant (NCT01953588).

La situation néoadjuvante est aussi le contexte idéal pour réaliser des études biologiques ayant pour but de mieux documenter les éventuels mécanismes de résistance à l'hormonothérapie [31] ou à toute autre approche thérapeutique, grâce à l'accessibilité du matériel tumoral, et l'opportunité de coupler à des études d'imagerie fonctionnelle.

Enfin et peut-être surtout, au-delà de la (modeste) contribution en termes de conservation mammaire apportée par les traitements néoadjuvants, soulignons que l'apport essentiel de cette approche est d'ordre pronostique en particulier grâce aux scores développés après HT néoadjuvante. L'étude PENELOPE-B (NCT01864746) évalue actuellement l'apport du palbociclib (vs placebo) en adjuvant chez des patientes CSL présentant un score CPS EG de 3, ou 2 avec envahissement ganglionnaire,

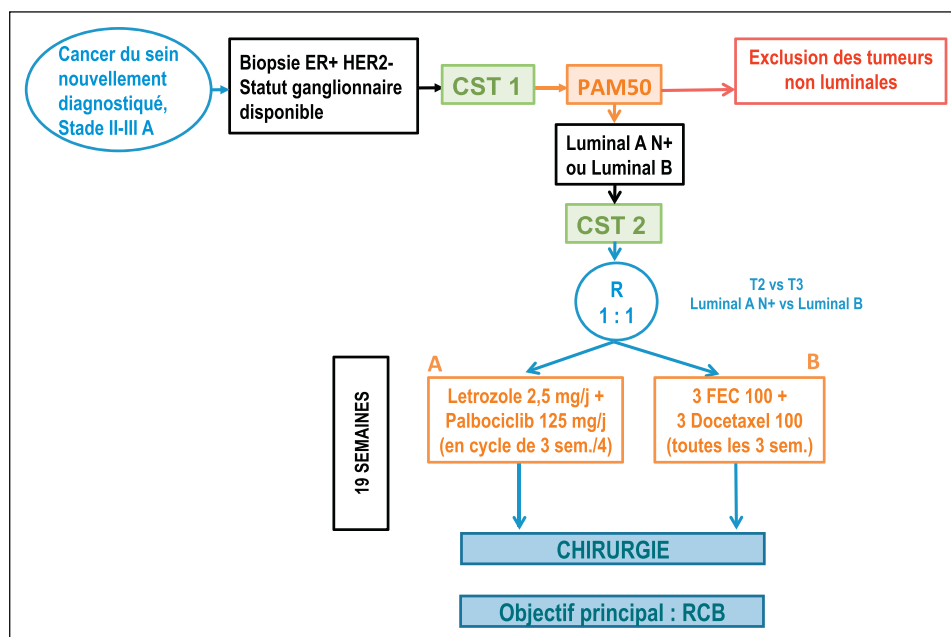


FIGURE 3
Essai comparant chimiothérapie néoadjuvante et letrozole-palbociclib en situation néoadjuvante dans les cancers du sein lumineux

après chimiothérapie néoadjuvante. Il a également récemment été suggéré que la capecitabine administrée de manière adjuvante chez des patientes non RCH après chimiothérapie première augmentait significativement la survie sans maladie... mais de manière prépondérante chez les patientes présentant

un cancer du sein triple négatif [45] ! L'essai ALTERNATE qui teste la combinaison anastrozole-fulvestrant (NCT01953588) utilise de manière prospective le score PEPI pour l'orientation vers le traitement adjuvant consécutif à la chirurgie (figure 4). Ces approches seront à développer dans les années à venir.

Randomisation	Ki67 à 4 semaines	décision	PEPI	Traitement adjuvant
Anastrozole	≤10%	Poursuite pour 5 cycles (6 mois cumulés) puis chirurgie	PEPI = 0	Hormonothérapie adjuvante
Fulvestrant			PEPI > 0	Proposition de chimiothérapie
Anastrozole + fulvestrant	> 10 %	Proposition de chimiothérapie		

FIGURE 4
Schéma de l'essai ALTERNATE

Conclusion

Les traitements médicaux néoadjuvants occupent une place importante dans la prise en charge des CSL. Aucun standard n'est cependant réellement établi, aussi bien pour les modalités thérapeutiques que pour les critères d'évaluation. Au-delà des considérations individuelles liées aux patientes (âge, comorbidités, préférences...), l'expérience clinique et la somme des données publiées que nous avons tenté de résumer ici soutiennent fortement l'utilisation de l'HT néoadjuvante dans les CSL non opérables de manière conservatrice d'emblée dans certaines indications préférentielles telles les femmes ménopausées, en particulier (mais pas exclusivement) les femmes plus âgées, idéalement avec un cancer luminal A de bas grade. La chimiothérapie n'a dans l'indication néoadjuvante pas fait la preuve définitive de sa supériorité dans les autres situations de CSL,

mais il faut garder à l'esprit que, en cas de mauvaise réponse clinique sous HT néoadjuvante, le traitement peut être modifié pour la chirurgie immédiate ou la chimiothérapie. La chimiothérapie peut également être utilisée dans une indication adjuvante, après HT et chirurgie. Enfin, au-delà des développements thérapeutiques en cours ou en projet (thérapies ciblées, immunothérapie), retenons que les marqueurs biologiques et les analyses moléculaires peuvent être parfois utilisés comme un outil pour obtenir une compréhension plus profonde de la biologie tumorale, à l'aide de biopsies idéalement itératives. Ces évolutions sont très attendues par les patientes et la communauté médico-scientifique.

Déclaration de liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Comparisons between different poly-chemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2011;6736:1-13. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5).
- [2] Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378:771-84. doi:10.1016/S0140-6736(11)60993-8.
- [3] Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015;386:1341-52. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1).
- [4] Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J, Sledge G, Jr CEG, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from J Clin Oncol 2014;32. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.55.5730>.
- [5] Henry NL, Somer MR, Abramson VG, Allison KH, Anders CK, Chingos DT, et al. Role of patient and disease factors in adjuvant systemic therapy decision making for early-stage, operable breast cancer: american society of clinical oncology endorsement of cancer care ontario guideline recommendations. *J Clin Oncol* 2016;34. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.65.8609>.
- [6] Houssami N, MacAskil P, Von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2012;48:3342-54.
- [7] Fisher BB, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483-93.
- [8] Denkert C, Loibl S, Müller BM, Eidtmann H, Schmitt WD, Eiermann W, et al. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant gepartrio trial. *Ann Oncol* 2013;24:2786-93.
- [9] Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30:1796-804. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8595>.
- [10] Bonnefoi H, Litière S, Piccart M, Macgrogan G, Fumoleau P, Brain E, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Ann Oncol* 2014;25:1128-36. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu118>.
- [11] Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
- [12] Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Barni S. Five or more years of adjuvant endocrine therapy in breast cancer: a meta-analysis of published randomised trials. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140:233-40. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-013-2629-4>.
- [13] Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:4414-22.
- [14] Symmans WF, Wei C, Gould R, Zhang Y, Hunt KK, Buchholz TA, et al. Abstract S6-02: long-term prognostic value of residual cancer burden (RCB) classification following neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Res* 2013;73. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS13-S6-02> [S6-02-S6-02].
- [15] Mittendorf EA, Vila J, Tucker SL, Chavez-macgregor M, Smith BD, Symmans WF, et al. The neo-bioscore update for staging breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy incorporation of prognostic biologic factors into staging after treatment. *JAMA Oncol* 2016;77030:E1-8. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6478>.
- [16] Barroso-sousa R, Da D, Reis F, Victor J, Alessi M, Mano MS. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: current role and future perspectives. *Ecancer* 2016;10:609. <http://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2016.609>.
- [17] Spring L, Gupta A, Reynolds K, Gadd M, Ellisen L, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;02114:1-10. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1897>.
- [18] Leal F, Liutti VT, Antunes dos Santos VC, Novis de Figueiredo MA, Macedo LT, Rinck Junior JA, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for resectable breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast* 2015;24:406-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2015.03.004>.

- [19] Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer J-U, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5108-16. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.04.005>.
- [20] Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, Boeddinghaus I, et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer—a study from the IMPACT trialists. *J Clin Oncol* 2005;23:2477-92. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.07.559>.
- [21] Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, A'Hern R, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:167-70. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djk020>.
- [22] Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1380-8. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djn309>.
- [23] Quenel-tueux N, Debled M, Rudewicz J, Macgrogan G, Pulido M, Mauriac L, et al. Clinical and genomic analysis of a randomised phase II study evaluating anastrozole and fulvestrant in postmenopausal patients treated for large operable or locally advanced hormone-receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2015;113:585-94. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2015.247>.
- [24] Lerebours F, Rivera S, Mouret-Reynier M-A, Alran S, Venat BL, Kerbrat P, et al. Randomized phase 2 neoadjuvant trial evaluating anastrozole and fulvestrant efficacy for postmenopausal, estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer patients: results of the UNICANCER. *Cancer* 2016;1-9. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30143>.
- [25] Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based int. *J Clin Oncol* 2011;29:2342-9. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.31.6950>.
- [26] Barbie TU, Ma C, Margenthaler JA. Management of premenopausal women with neoadjuvant endocrine therapy: a single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3861-5. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-015-4487-2>.
- [27] Iwata H, Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T. Analysis of Ki-67 expression with neoadjuvant anastrozole or tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer. *Cancer* 2013;119:704-13. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.27818>.
- [28] Charehbili A, Fontein DBY, Kroep JR, Liefers GJ, Mieog JSD, Nortier JWR, et al. Neoadjuvant hormonal therapy for endocrine sensitive breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2014;40:86-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.06.001>.
- [29] Dixon JM, Renshaw L, MacAskill EJ, Young O, Murray J, Cameron D, et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:145-51. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-008-9915-6>.
- [30] Llombart-Cussac A, Guerrero A, Galán A, Carañana V, Buch E, Rodríguez-Lescure A. Phase II trial with letrozole to maximum response as primary systemic therapy in postmenopausal patients with ER/PgR[+] operable breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2012;14:125-31.
- [31] Ellis MJ, Ding L, Shen D, Luo J, Suman VJ, Wallis JW, et al. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. *Nature* 2012;486:353-60. <http://dx.doi.org/10.1038/nature11143>.
- [32] Parton M, Smith IE. Controversies in the management of patients with breast cancer: adjuvant endocrine therapy in premenopausal women. *J Clin Oncol* 2008;26:745-52. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.14.3016>.
- [33] Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba J, Arcusa Lanza A, Chacon J, et al. Chemotherapy (CT) and hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03. *Ann Oncol* 2012;23:259-63. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds132>.
- [34] Palmieri C, Cleator S, Kilburn LS, Kim SB, Beresford M, Gong G, et al. NEOCENT: a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148:581-90. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-014-3183-4>.
- [35] Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2007;110:244-54. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22789>.
- [36] Ocana A, Amir E, Vera-badillo F. Phase III trials of targeted anticancer therapies: redesigning the concept phase III trials of targeted anticancer therapies: redesigning the concept. *Clin Cancer Res* 2013;19:4931-40. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1222>.
- [37] von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, Eggemann H, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:199-309. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1304048>.
- [38] Bear HD, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Robidoux A, Atkins JN, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:310-20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1111097>.
- [39] Vanacker H, Bally O, Kassem L, Tredan O, Heudel P, Bachelot T. Tumeurs du sein lumineuses (récepteurs hormonaux positifs, HER2 négatives) au stade avancé : les nouvelles options thérapeutiques en 2015. *Bull Cancer* 2015;102:S47-52.
- [40] Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, Manikhas A, Bellet M, Mayordomo J, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2630-7. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.18.8391>.
- [41] Smith IE, Walsh G, Skene A, Llombart A, Mayordomo JI, Detre S, et al. A phase II placebo-controlled trial of neoadjuvant anastrozole alone or with gefitinib in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3816-22. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6578>.
- [42] Lustberg M, Povoski S, Zhao W, Ziegler R, Sugimoto Y, Ruppert A, et al. Phase II trial of neoadjuvant exemestane in combination with celecoxib in postmenopausal women who have breast cancer maryam. *Clin Breast Cancer* 2011;11:221-7. <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181a15ae8>. Screening.
- [43] Ma C, Gao F, Northfelt D, Goetz MP, Forero A, Naughton M. A phase II trial of neoadjuvant palbociclib, a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with anastrozole for clinical stage 2 or 3 estrogen receptor positive HER2 negative (ER+HER2-) breast cancer (BC). *San Antonio Breast Cancer Symp*; 2015 [p. abstract S6-05].
- [44] Hofmann D, Nitz U, Gluz O, Kates RE, Schinkoethe T, Staib P, et al. WSG ADAPT-adjutant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer: study protocol for a randomized, investigator initiated phase II/III trial WSG ADAPT-adjutant. *Trials* 2013;14:261.
- [45] Toi M, Lee S, Lee E, Ohtani S, Im Y, Im S, et al. A phase III trial of adjuvant capecitabine in breast cancer patients with HER2-negative pathologic residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy (CREATE-X, JBCRG-04). *Cancer Res* 2016;76(4 suppl.) [abstract S1-07].



Place des traitements complémentaires pour les cancers bronchiques non à petites cellules opérables non N2

Anne-Marie Ruppert^{1,2}, Armelle Lavolé^{1,2}, Jalal Assouad³, Jacques Cadranel^{1,2}, Marie Wislez^{1,2}

Reçu le 17 juin 2016
Accepté le 19 octobre 2016
Disponible sur internet le :
29 novembre 2016

1. AP-HP, hôpital Tenon, service de pneumologie, 75970 Paris, France
2. Sorbonne universités, UPMC université Paris 06, GRC n° 04, TheraScan, 75252 Paris, France
3. AP-HP, hôpital Tenon, service de chirurgie thoracique, 75970 Paris, France

Correspondance :

Marie Wislez, hôpital Tenon, service de pneumologie, 4, rue de la Chine,
75970 Paris cedex 20, France.
marie.wislez@aphp.fr

Mots clés

Cancer bronchique non
à petites cellules
Chimiothérapie
Chimiothérapie néo-
adjuvante
Chimiothérapie adjuvante
Radiothérapie

Keywords

Non small cell lung cancer
Chemotherapy
Adjuvant chemotherapy
Neo-adjuvant
chemotherapy
Radiotherapy

Résumé

Une chimiothérapie à base de platine administrée en périopératoire a démontré un bénéfice sur la survie dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) de stades II, IIIA et peut être IB (tumeur de plus de 4 cm de diamètre). Ce gain de survie varie entre 4 et 15 % selon les études. Le niveau de preuve est plus élevé pour la chimiothérapie adjuvante que néo-adjuvante. La chimiothérapie néo-adjuvante présente cependant certains avantages : une meilleure adhésion au traitement et une évaluation de la chimiosensibilité de la tumeur. Néanmoins, l'analyse précise anatomopathologique et le pTNM sont modifiés. La place de la radiothérapie postopératoire est restreinte. Dans les stades précoces (stades I-II), elle est délétère sur la survie. Elle est réalisée en routine en cas d'atteinte pariétale avec résection incomplète. La place de l'immunothérapie ou des thérapies ciblées en situation d'addiction oncogéniques reste à déterminer dans les CBNPC réséqués. Plusieurs marqueurs biologiques sont étudiés pour mieux définir les indications à un traitement médical périopératoire afin de déterminer les groupes de patients ayant un pronostic péjoratif et identifier les patients ayant une tumeur chimiosensible.

Summary

Perioperative therapies in surgical non N2 non-small cell lung cancer

Platinum-based perioperative chemotherapy is actually the standard of care in stage II-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). A benefit may also be seen in stage IB NSCLC with tumors of more than 4 cm of diameter. Perioperative chemotherapy improves 5-year survival of 4 to 15%. This benefit is mainly proved by postoperative chemotherapy trials. Nevertheless, preoperative chemotherapy has advantages: a better tolerance, an estimation of tumor chemosensitivity, without an increased postoperative morbimortality. However, pTNM and pathological tumor

analyses are modified. Indications of postoperative radiotherapy are limited. In early stage NSCLC (stage I-II), radiotherapy worsens survival. Radiotherapy is routinely achieved in NSCLC with parietal tumor invasion and incomplete tumor resection. Indications of immunotherapy and targeted therapies in case of oncogenic addiction remain to be established in resected NSCLC. Several biomarkers are studied to better describe the indications of perioperative chemotherapy: recognize groups of patients with a worse prognosis and distinguish chemosensitivity of the tumor.

Introduction

Le traitement curatif des stades localisés de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est la chirurgie en première intention. Cependant, les résultats de la chirurgie seule sont imparfaits avec un taux de guérison variant de 80 % dans les stades I à 13 % dans les stades IIIA [1]. Pour améliorer le taux de guérison, des traitements complémentaires sont développés : la chimiothérapie (CT) néo-adjuvante (préopératoire) ou adjuvante (postopératoire) et la radiothérapie adjuvante.

Les standards

Place de la radiothérapie adjuvante

Elle a une place restreinte et est réalisée en routine en cas d'atteinte pariétale avec résection incomplète. Elle peut être discutée en cas d'atteinte pariétale avec résection complète (<http://www.e-cancer.fr>). Dans les stades précoces (stades I-II), elle est délétère sur la survie [2]. Sa place en cas d'extension ganglionnaire médiastinale (N2) reste à déterminer. Un large essai de phase III randomisé (IFCT 05-03 Lung Art ; NCT00410683) est en cours dans cette indication.

Place de la chimiothérapie adjuvante [3-9]

L'association chirurgie-CT adjuvante est actuellement le traitement de référence des CBNPC de stade II-IIIa opérés (*tableau I*). Plusieurs grandes études randomisées ont montré que l'association à la chirurgie d'une CT à base de platine, le plus souvent cisplatine-vinorelbine, permettait un bénéfice de survie à 5 ans de 4 à 15 % [3-5]. L'essai IALT est la première large étude de phase III à montrer un bénéfice significatif sur la survie à 5 ans en faveur de la CT (HR à 0,88 ; $p < 0,03$) [5], mais ce bénéfice est perdu au-delà de 5 ans (HR à 1,34 ; $p = 0,06$). Cette perte de significativité est associée à une augmentation du nombre de décès non liés au cancer dans le bras CT par rapport au bras contrôle (83 vs 56 décès après 5 ans). Une des hypothèses avancées est la toxicité à long terme de la CT. Il faut souligner que les médicaments associés au platine utilisés dans cet essai étaient des anciennes molécules (etoposide, vindesine, vinblastine) pour plus de 2/3 des patients. L'actualisation des données de l'étude JBR-10, évaluant une CT adjuvante par vinorelbine-cisplatine par rapport à une surveillance dans les CBNPC de stade IB-II montre la persistance du bénéfice de survie avec un gain d'environ 11 % (HR = 0,78 ; $p = 0,04$) après un suivi médian de plus de 9 ans [4]. Aucune surmortalité à long terme

TABLEAU I
Les essais de CT adjuvante

Essais	Année	Nombre de patients	Stades	Protocole	Médiane de survie, bras Surveillance	Médiane de survie, bras Expérimental	% de survie (5 ans) Surveillance	% de survie Expérimental	p
ALPI [7]	2003	1209	I-IIIa	MVdP et ¹	55,2	48	NC	NC	NS
BLT [9]	2004	381	I, II, IIIa	Doublet platine ¹	32,6	33,9	51 (à 2 ans)	53 (à 2 ans)	NS
IALT [5]	2004	1867	I,II, IIIa	VincaP ou EP ¹	44,4	50,8	40,4	44,5	< 0,03+
UFT [8]	2004	999	I	UFT ²	NC	NC	85	88	0,04
JBR10 [4]	2005	482	IB,II	Vnr P	73	94	54	69	0,009
ANITA [3]	2006	840	IB,II,IIIa	Vnr P ¹	43,7	65,7	42,6	51,2	0,017
CALGB 9633 [6]	2008	344	IB	Carbo-pac	78	95	57	59	NS

MVdP : mitomycine-vindésine-cisplatine ; Vinca P : vinorelbine, vindésine ou vinblastine-cisplatine ; EP : etoposide-cisplatine ; Vnr P : vinorelbine-cisplatine ; NC : non connue.

¹Radiothérapie adjuvante optionnelle, systématique dans l'essai ALPI ; +négative après 5 ans.

²Étude japonaise, UFT non enregistré par la FDA et l'EMA dans le traitement du CBNPC.

n'a été retrouvée dans le bras CT. Deux méta-analyses ont confirmé l'intérêt d'une CT adjuvante dans le CBNPC de stade II-IIIa estimant le gain de survie entre 4 et 5 % à 5 ans [10,11]. Le niveau de preuve de la CT adjuvante est considéré comme élevé mais concerne les stades avec extension ganglionnaire (stades II et III).

L'analyse récente des sous-types d'adénocarcinomes dans les essais de chimiothérapie postopératoire (IALT, JBR10, ANITA et CALGB 1766) n'a trouvé de bénéfices sur la survie sans récurrence que dans le groupe des adénocarcinomes solides et micropapillaires. Aucun bénéfice significatif n'a été retrouvé dans le groupe des adénocarcinomes acineux et papillaires. Ces données ne doivent pas changer les standards de traitement adjuvant. Elles pourraient en revanche faire discuter leur prise en compte comme critère de stratification dans de futurs essais de traitement adjuvant [12].

Les questions non résolues

Place de la chimiothérapie néo-adjuvante [13-16]

Quatre essais de phase III comparant CT néo-adjuvante, puis chirurgie à chirurgie seule ont été publiés [13-16] (tableau II). Plusieurs autres études ont été conduites qui pour la plupart ont été arrêtées prématurément lorsque les résultats positifs des études randomisées de CT adjuvante ont été publiés. Malgré ces résultats, la méta-analyse réalisée à partir de 19 essais randomisés a montré que la CT préopératoire améliorait significativement la survie globale (HR à 0,87 ; $p < 0,007$). Le gain de survie significatif était comparable à celui obtenu à partir de la CT adjuvante [17,18]. L'étude IFCT 00-02 évaluait deux modalités de CT préopératoire ou périopératoire avec deux protocoles différents (cisplatine-gemcitabine ou carboplatine-paclitaxel).

Aucune différence significative sur la survie globale n'était mise en évidence entre les deux bras. À noter, que la compliance à la CT est meilleure dans le bras préopératoire que périopératoire (90,4 % vs 75,2 % des patients ont reçu les 4 cycles prévus, $p = 0,001$) [16].

Dans les essais MIP91 et IFCT0002, le taux de survie des patients répondeurs, et en particulier, en réponse histologique complète (41/492 patients) est allongé par rapport aux autres (80 % vs 55,8 % respectivement, $p = 0,0007$). Deux des 41 patients en réponse complète (4,9 %) ont récidivé vs 193 (42,8 %) en absence de réponse complète [19].

Plusieurs études en oncologie ont montré que la réponse histologique complète ou le pourcentage de cellules tumorales viables après une chimiothérapie néo-adjuvante étaient corrélés à la survie et pourraient devenir ainsi un critère de substitution à la survie globale dans les essais thérapeutiques en situation périopératoire.

Le niveau de preuve est plus élevé pour la CT adjuvante que néo-adjuvante. De plus, après CT néo-adjuvante, la classification TNM postopératoire et l'analyse anatomopathologique précise sont modifiées. Ainsi, l'INCA recommande pour les CBNPC de stade II une chirurgie suivie d'une CT adjuvante, une CT néo-adjuvante pouvant être une alternative à la CT adjuvante. La CT néo-adjuvante présente néanmoins certains avantages : une meilleure adhésion et une évaluation de la chimiosensibilité de la tumeur sans excès de morbi- ou mortalité chez les patients opérés.

Le doublet de chimiothérapie utilisé

Parmi les grandes études randomisées qui ont montré un bénéfice en faveur de la CT, le doublet à base de platine, le plus souvent cisplatine-vinorelbine présente le niveau de

TABLEAU II
Les essais de CT néo-adjuvante

Essais	Année de publication	Nombre de patients	Stades	Protocole	Question posée	Médiane de survie Contrôle	Médiane de survie Expérimentale	% de survie (5 ans) Contrôle	% de survie Expérimental	p
MIP91	2002	355	IB,II, IIIA	MIP	CT préopératoire ?	26	37	35,3 % à 4 ans	43,9 % à 4 ans	NS
MRCLU22	2007	519	I-III	Doublet à base de platine	CT préopératoire ?	55	54	45 %	44 %	NS
NATCH	2010	624	IA-II	carboP - Pac	CT pré- vs postopératoire ?	NC	NC	44 %	Préopératoire : 46,6 % Périopératoire : 45,5 %	NS
IFCT 00-02	2013	528	I-II	CisP-GMZ Carbo-Pac	CT pré- vs périopératoire ?	Pas de bras contrôle	NC	Pas de bras contrôle	Préopératoire : 67,8 % Périopératoire : 68,6 %	NS

MIP : mitomycine-ifosfamide-cisplatine ; EP : etoposide-cisplatine ; GMZ : gemcitabine ; Pac : paclitaxel ; carboP : carboplatine.

preuve le plus élevé avec un bénéfice de survie dans les essais ANITA et JBR-10 à 5 ans de 4 à 15 % [3,4] (*tableau I*). L'efficacité de la vinorelbine par voie injectable ou par voie orale est comparable [20]. Le doublet carboplatine-paclitaxel évalué dans les essais IFCT-0002 et CALGB9633 peut être une alternative [6,16]. L'intérêt d'une bi-thérapie sans platine n'est pas démontré.

Chimiothérapie adjuvante dans les stades 1

Dans les stades IA, peu de données sont disponibles. Cependant, l'effet de la CT semble délétère. L'intérêt de la CT adjuvante dans les stades IB reste discuté. Pour ce stade, l'étude du CALGB 9633 n'a pas montré de différence significative en termes de survie médiane : 95 % dans le bras CT versus 78 % dans le bras surveillance ($p = 0,12$; HR = 0,83) [6]. Une analyse de sous-groupe (a posteriori) montrait néanmoins un bénéfice de survie restreint aux tumeurs de plus de 4 cm. L'analyse de sous-groupe prédéfinie de l'essai Anita, ne montrait pas de bénéfice dans les stades IB, mais ce résultat doit être interprété avec précaution, en raison du faible effectif de ce groupe [21]. L'INCA suggère l'administration d'une CT dans les stades IB en cas d'éléments de mauvais pronostic tels qu'une taille de la tumeur supérieure à 4 cm, un envahissement de la plèvre viscérale, d'un envahissement vasculaire ou lymphatique et le résultat d'un index mitotique élevé [22-24]. Ces éléments n'ont cependant pas été validés dans des essais prospectifs.

Chimiothérapie adjuvante chez les personnes âgées

Dans les différents essais, les bénéfices de la CT adjuvante ne varient pas selon l'âge. Dans l'étude JBR-10, un bénéfice comparable en faveur de la CT adjuvante est retrouvé chez les personnes âgées de moins de 65 ans et de plus de 65 ans. Lorsqu'on étudie le groupe des personnes de plus de 65 ans, on constate une perte de bénéfice à partir de plus de 75 ans, mais le nombre de patients de ce groupe est faible [25]. Les données du registre du cancer canadien et américain montrent un bénéfice en faveur de la CT adjuvante chez les personnes âgées de 70 à 80 ans comparable aux personnes âgées de moins de 70 ans [26,27].

Place des thérapies ciblées dans les CBNPC de stade localisé

Il n'existe actuellement aucune place pour les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de l'*epidermal growth factor receptor* (EGFR) en périopératoire ou dans la prise en charge des stades localisés ou localement avancés. Les résultats de l'essai SWOG 0023 dans des CBNPC de stade IIIB montraient que la maintenance par gefitinib après radio-CT était associée à une réduction de la survie dans le groupe gefitinib (19 mois) versus placebo (29 mois). Suite à ces résultats, l'étude de phase III JBR-19 évaluant le gefitinib en situation adjuvante après résection d'un CBNPC de stade I-IIIA est fermée prématurément après inclusion de 500 des 1200 patients prévus. Les résultats présentés à l'ASCO en 2010 ne montrent pas d'amélioration de la survie globale ou de la survie sans progression sous gefitinib.

Dans le sous-groupe des patients mutés EGFR, il existait une tendance à la diminution de la survie dans le bras gefitinib ($n = 38$, médiane survie globale 3,7 ans) par rapport au bras placebo ($n = 40$, médiane survie globale 5,1 ans). L'essai de phase III Radiant, évaluant l'intérêt de l'erlotinib versus surveillance en adjuvant chez des patients de stade IB-IIIA et surexprimant EGFR en immunohistochimie, est négatif [28].

Néanmoins, l'intérêt des thérapies ciblées en adjuvant doit s'évaluer en situation d'addiction oncogénique. Les thérapies ciblées sont recommandées en adjuvant dans le cancer du sein HER2 positif pour le trastuzumab, ou dans les GIST (mutation de c-kit ou PDGFRA) pour l'imatinib avec la démonstration d'un bénéfice de survie globale [29,30]. Une méta-analyse récente évaluant les TKI d'EGFR dans le CBNPC en situation adjuvante rapporte une efficacité dans le sous-groupe des patients mutés EGFR [31]. Actuellement, plusieurs essais portant sur les TKI dans les CBNPC en situation oncogénique (EGFR/ALK) sont en cours de recrutement : deux essais asiatiques de phase III (NCT01405079 Adjuvant et WJOG6410L Impact) comparant en adjuvant le gefitinib à une association par cisplatine-vinorelbine chez des patients mutés EGFR de stade II et IIIA ayant eu une résection carcinologique, un essai de phase III américain (NCT02201992 02193282) évaluant dans les CBNPC muté EGFR ou transloqué ALK de stade IB à III l'erlotinib par rapport au placebo ou le crizotinib au placebo. Comme 67 % des patients progressant sous TKI d'EGFR en adjuvant développent une mutation de résistance T790M, la place des TKI d'EGFR de 3^e génération, efficace sur ces mutations, reste à déterminer [32]. Une étude de phase III portée en France par l'IFCT, compare l'AZD9291 au placebo dans les CBNPC muté EGFR de stade IB à IIIA réséqué et traité par chimiothérapie à base de platine (NCT02511106).

D'autres essais sont en cours pour évaluer l'intérêt du bevacizumab en association avec une CT en situation adjuvante dans le CBNPC de stade IB IIIA N2 (ECOG 1505) au cours d'une phase III.

Place de l'immunothérapie dans les CBNPC de stade localisé

L'immunothérapie semble intéressante après résection d'un CBNPC de stade précoce en induisant à la fois une immunité à médiation cellulaire contre la prolifération tumorale et en établissant une mémoire immunologique pour prévenir les récurrences. En effet, l'infiltration lymphocytaire intense a été validée en immunohistochimie comme marqueur pronostique favorable sur la survie dans le CBNPC réséqué [33].

Dans le cancer du poumon, l'inhibition de la voie du point de contrôle PD-1 par des anticorps ciblant soit PD-1 ou son ligand PD-L1 ont donné des résultats préliminaires encourageants. À partir de deux études de phase III, le nivolumab, un anticorps inhibant PD-1 a récemment obtenu une AMM européenne en deuxième ligne dans le CBNPC métastatique à la fois de type épidermoïde et non épidermoïde [34,35]. L'essai de phase III

multicentrique BR31, porté en France par l'IFCT, évalue l'intérêt de l'anticorps monoclonal MEDI4736 humain dirigé contre le ligand PD-L1 versus placebo dans le CBNPC entièrement réséqué de stade IB (> 4 cm), II et IIIA (NCT02273375).

Les résultats du vaccin antitumoral dans le CBNPC réséqué sont décevants. L'essai de phase III évaluant l'intérêt d'un vaccin dirigé contre l'antigène tumoral MAGE A3 dans le CBNPC de stade IB à IIIA opéré (NCT00455572) a été annoncé comme étant négatif par communiqué de presse.

Place des héparines de bas poids moléculaires dans les CBNPC de stade localisé

Dans les essais précliniques, les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) semblent ralentir la progression métastatique. Les HBPM ont montré dans des cohortes de cancers solides opérés un bénéfice potentiel sur la survie, qui va au-delà de son rôle dans la réduction du risque thromboembolique veineux [36]. Néanmoins, dans une étude de phase III, présentée à l'ASCO en 2016, l'ajout d'une HBPM (nadroparine sous-cutanée quotidienne pendant 16 semaines) versus placebo à une chimiothérapie adjuvante chez les patients présentant un CBNPC réséqué n'a pas montré de bénéfice statistiquement significatif sur la survie sans récurrence (75,5 mois vs 36,1 mois, $p = 0,17$; HR = 0,74) [37]. Cet essai négatif peut être lié à un manque de puissance, puisqu'uniquement un tiers des patients initialement prévu n'a été inclus.

Essais prospectifs en cours basés sur l'analyse de biomarqueurs

L'objectif des études prospectives basées sur l'analyse des biomarqueurs est de mieux définir les indications à la CT :

- déterminer les groupes de patients ayant un pronostic péjoratif ;
- identifier les patients ayant une tumeur chimiosensible.

La majorité des études s'est intéressée à l'analyse d'un seul biomarqueur, comme l'expression des protéines ERCC1 ou MSH2 ou l'expression en ARN de BRCA1 impliquées dans la voie de réparation des lésions d'ADN induites par le cisplatine, le statut *EGFR* ou *K-Ras* [38–42]. Ces marqueurs n'ont pas été validés au cours d'essais prospectifs à ce jour. L'analyse de ces biomarqueurs peut s'effectuer sur l'ADN tumoral circulant [43]. La présence d'ADN tumoral circulant semble identifier les patients à très haut risque de récurrence [43].

Dans une étude de CBNPC de stade précoce, une signature de 14 gènes impliqués dans l'oncogenèse est en analyse multivariée un facteur pronostic puissant qui a permis d'identifier trois groupes de patients différents : risque de récurrence bas,

intermédiaire ou élevé [44]. Ces résultats ont été validés sur deux cohortes indépendantes de patients d'origine géographique différente. Ces résultats intéressants permettent de mieux définir le pronostic à un niveau individuel et peut-être à l'avenir de choisir les indications des CT adjuvantes.

L'analyse de biomarqueurs en situation adjuvante a démontré sa faisabilité en France. L'essai IFCT 0801-TASTE est une étude randomisée de phase II évaluant la faisabilité d'une stratégie de CT adjuvante dans les stades II et IIIA non N2 selon deux critères biologiques, le statut *EGFR* et l'expression d'ERCC1 [45]. Les patients étaient randomisés entre un bras CT standard par cisplatine-pemetrexed et un bras à la carte où les patients mutés *EGFR* étaient traités par erlotinib, les patients sans mutation étaient surveillés en cas de surexpression d'ERCC1 ou traités par cisplatine-pemetrexed en cas de faible expression. Cent cinquante patients ont été inclus. L'essai a atteint son objectif principal qui était de pouvoir démarrer chez au moins 80 % des patients le traitement adjuvant basé sur l'analyse des biomarqueurs dans les deux mois suivant la chirurgie [45]. Néanmoins, l'essai ne se poursuivra pas en phase III du fait d'un manque de spécificité des différents lots d'anticorps anti-ERCC1 [46].

Conclusion : quel traitement chez quel patient ?

La CT à base de platine en périopératoire a démontré un bénéfice sur la survie des patients avec un niveau de preuve plus élevé pour la CT adjuvante que néo-adjuvante. La CT post-opératoire est indiquée dans le traitement des CBNPC de stades II, IIIA et peut être IB en cas de facteurs de mauvais pronostics associés. Elle n'est pas indiquée dans les stades IA. La CT proposée sera une association de 4 cycles de cisplatine-vinorelbine, sauf contre-indication. L'intérêt d'une bi-thérapie sans platine n'est pas démontré. Il n'existe pas d'indication à une irradiation médiastinale en cas de tumeur pT1-2, N1. Une radiothérapie postopératoire est indiquée en cas d'atteinte pT3 N0 pariétale avec résection incomplète. En cas de résection complète, l'irradiation pariétale postopératoire est une option. La place de l'immunothérapie ou des thérapies ciblées en situation d'addiction oncogéniques reste à déterminer dans les CBNPC réséqués.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International association for the study of lung cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:1067-77. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e31815bdc0d>.
- [2] PORT meta-analysis trialists group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998;352:257-63.
- [3] Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant navelbine international trialist association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-27. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70804-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70804-X).
- [4] Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-97. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa043623>.
- [5] Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-60. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa031644>.
- [6] Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the cancer and leukemia group B, radiation therapy oncology group, and North central cancer treatment group study groups. *J Clin Oncol* 2008;26:5043-51. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.16.4855>.
- [7] Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crinò L, Giaccone G, Silvano G, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1453-61.
- [8] Kato H, Ichinose Y, Ohta M, Hata E, Tsubota N, Tada H, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004;350:1713-21. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032792>.
- [9] Waller D, Peake MD, Stephens RJ, Gower NH, Milroy R, Parmar MKB, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the big lung trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:173-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.03.041>.
- [10] NSCLC meta-analyses collaborative group, Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 2010;375:1267-77. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60059-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60059-1).
- [11] Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE collaborative group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-9. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9030>.
- [12] Tsao M-S, Marguet S, Le Teuff G, Lantuejoul S, Shepherd FA, Seymour L, et al. Subtype classification of lung adenocarcinoma predicts benefit from adjuvant chemotherapy in patients undergoing complete resection. *J Clin Oncol* 2015;33:3439-46. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.58.8335>.
- [13] Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:247-53.
- [14] Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Groen H, Dalesio O, Goldstraw P, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/ NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007;369:1929-37. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60714-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60714-4).
- [15] Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Morán T, Astudillo J, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3138-45. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6204>.
- [16] Westeel V, Quoix E, Puyraveau M, Lavolé A, Braun D, Laporte S, et al. A randomised trial comparing preoperative to perioperative chemotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer (IFCT 0002 trial). *Eur J Cancer* 2013;49:2654-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.04.013>.
- [17] NSCLC meta-analysis collaborative group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014;383:1561-71. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62159-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62159-5).
- [18] Hellmann MD, Chaft JE, William WN, Rusch V, Pisters KMW, Kalhor N, et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. *Lancet Oncol* 2014;15:e42-50. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70334-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70334-6).
- [19] Mouillet G, Monnet E, Milleron B, Puyraveau M, Quoix E, David P, et al. Pathologic complete response to preoperative chemotherapy predicts cure in early-stage non-small-cell lung cancer: combined analysis of two IFCT randomized trials. *J Thorac Oncol* 2012;7:841-9. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e31824c7d92>.
- [20] Sorensen SF, Carus A, Meldgaard P. Intravenous or oral administration of vinorelbine in adjuvant chemotherapy with cisplatin and vinorelbine for resected NSCLC. *Lung Cancer* 2015;88:167-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.02.010>.
- [21] Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, Shepherd FA, Rosell R, Ding K, et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. *J Thorac Oncol* 2010;5:220-8. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181c814e7>.
- [22] Liu Q-X, Deng X-F, Zhou D, Li J-M, Min J-X, Dai J-G. Visceral pleural invasion impacts the prognosis of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.03.012>.
- [23] Shimada Y, Saji H, Kato Y, Kudo Y, Maeda J, Yoshida K, et al. The frequency and prognostic impact of pathological microscopic vascular invasion according to tumor size in non-small cell lung cancer. *Chest* 2016;149:775-85. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.15-0559>.
- [24] Renyi-Vamos F, Tovari J, Fillinger J, Timar J, Paku S, Kenessey I, et al. Lymphangiogenesis correlates with lymph node metastasis, prognosis, and angiogenic phenotype in human non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:7344-53. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1077>.
- [25] Pepe C, Hasan B, Winton TL, Seymour L, Graham B, Livingston RB, et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and intergroup study JBR.10. *J Clin Oncol* 2007;25:1553-61. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.09.5570>.
- [26] Cuffe S, Booth CM, Peng Y, Darling GE, Li G, Kong W, et al. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer in the elderly: a population-based study in Ontario, Canada. *J Clin Oncol* 2012;30:1813-21. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.39.3330>.
- [27] Ganti AK, Williams CD, Gajra A, Kelley MJ. Effect of age on the efficacy of adjuvant chemotherapy for resected non-small cell lung cancer. *Cancer* 2015;121:2578-85. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.29360>.
- [28] Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, O'Brien MER, Spiegel DR, Crinò L, et al. Adjuvant

- erlotinib versus placebo in patients with stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (RADIANT): a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33:4007-14. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.61.8918>.
- [29] Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-83. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0910383>.
- [30] Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PWT, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097-104. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60500-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60500-6).
- [31] Huang Q, Li J, Sun Y, Wang R, Cheng X, Chen H. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in the adjuvant treatment for operable non-small cell lung cancer by a meta-analysis. *Chest* 2016;149:1384-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.12.017>.
- [32] Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, Riely GJ, Chmielecki J, Kris MG, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. *Clin Cancer Res* 2011;17:1616-22. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2692>.
- [33] Brambilla E, Le Teuff G, Marguet S, Lantuejoul S, Dunant A, Graziano S, et al. Prognostic effect of tumor lymphocytic infiltration in resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1223-30. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.63.0970>.
- [34] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>.
- [35] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>.
- [36] Akl EA, Kahale LA, Ballout RA, Barba M, Yosucio VED, van Doormaal FF, et al. Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD006652. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006652.pub4>.
- [37] Groen HJM, van der Heijden E, Klinkenberg TJ, et al. van der Heijden E, Klinkenberg T. Randomized phase III study of adjuvant chemotherapy with or without low-molecular weight heparin in completely resected non-small cell lung cancer patients: the NVALT-8 study; 2016.
- [38] Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, André F, Haddad V, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:983-91. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa060570>.
- [39] Levallet G, Bergot E, Antoine M, Creveuil C, Santos AO, Beau-Faller M, et al. High TUBB3 expression, an independent prognostic marker in patients with early non-small cell lung cancer treated by preoperative chemotherapy, is regulated by K-Ras signaling pathway. *Mol Cancer Ther* 2012;11:1203-13. <http://dx.doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-11-0899>.
- [40] Tsao M-S, Aviel-Ronen S, Ding K, Lau D, Liu N, Sakurada A, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5240-7. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.12.6953>.
- [41] Kamal NS, Soria JC, Mendiboure J, Planchard D, Olaussen KA, Rousseau V, et al. MutS homologue 2 and the long-term benefit of adjuvant chemotherapy in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:1206-15. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2204>.
- [42] Tsao M-S, Sakurada A, Ding K, Aviel-Ronen S, Ludkovski O, Liu N, et al. Prognostic and predictive value of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutation status and gene copy number for adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:139-47. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181fd83a4>.
- [43] Pietrasz D, Pécuchet N, Fabre E, Blons H, Chevalier L, Taly V, et al. [What future for circulating tumor DNA? Current data and prospects in colorectal, non-small cell lung and pancreatic cancers]. *Bull Cancer* 2016;103:55-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.10.017>.
- [44] Kratz JR, He J, Van Den Eeden SK, Zhu Z-H, Gao W, Pham PT, et al. A practical molecular assay to predict survival in resected non-squamous, non-small-cell lung cancer: development and international validation studies. *Lancet* 2012;379:823-32. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61941-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61941-7).
- [45] Wislez M, Barlesi F, Besse B, Mazières J, Merle P, Cadranet J, et al. Customized adjuvant phase II trial in patients with non-small-cell lung cancer: IFCT-0801 Taste. *J Clin Oncol* 2014;32:1256-61. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.53.1525>.
- [46] Friboulet L, Olaussen KA, Pignon JP, Shepherd FA, Tsao MS, Graziano S, et al. ERCC1 isoform expression and DNA repair in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1101-10. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214271>.



Place d'une radiothérapie locorégionale dans les cancers métastatiques

Chloé Rancoule^{1,2}, Cécile Pacaut-Vassal³, Alexis Vallard¹, Benoit Mery^{2,3}, Jane-Chloé Trone¹, Anis El Meddeb Hamrouni¹, Nicolas Magné^{1,2}

Reçu le 15 septembre 2016
Accepté le 9 novembre 2016
Disponible sur internet le :
9 décembre 2016

1. Institut de cancérologie Lucien-Neuwirth, département universitaire de la recherche et de l'enseignement, département de radiothérapie, 108 bis, avenue Albert-Raimond, BP 60008, 42271 Saint-Priest-en-Jarez, France
2. Laboratoire de radiobiologie cellulaire et moléculaire de Lyon Sud – CNRS UMR 5822, 165, chemin du Grand-Revoyet, BP 12, 69921 Oullins cedex, France
3. Institut de cancérologie Lucien-Neuwirth, département d'oncologie médicale, 108 bis, avenue Albert-Raimond, BP 60008, 42271 Saint-Priest-en-Jarez, France

Correspondance :

Nicolas Magné, institut de cancérologie Lucien-Neuwirth, département universitaire de la recherche et de l'enseignement, département de radiothérapie, 108 bis, avenue Albert-Raimond, BP 60008, 42271 Saint-Priest-en-Jarez, France.
nicolas.magne@icloire.fr

Mots clés

Radiothérapie
Locorégional
Métastatique
Sein
Cavum
Prostate

Résumé

Les innovations récentes dans le domaine de la cancérologie ont permis l'amélioration du pronostic de certains cancers y compris métastatiques avec une diminution de la mortalité. Les recommandations résument la prise en charge du cancer métastatique à la mise en place d'un traitement systémique ou de soins complémentaires et le traitement local n'intervient souvent qu'à visée symptomatique. Pourtant, dans la pratique courante, hors de l'« evidence based medicine », un traitement locorégional précoce (chirurgie ou radiothérapie) peut être proposé dans certains cas particuliers de cancers métastatiques d'emblée. Le but de la présente revue est de faire un état des lieux de la place de la radiothérapie de la tumeur primitive dans la maladie métastatique. Dans les cancers métastatiques du sein, de la prostate, du col de l'utérus, du côlon ou du cavum, un traitement local de la tumeur primitive incluant une radiothérapie locorégionale peut être discuté et décidé en RCP. Les essais en cours dans ces localisations devraient prochainement permettre de trancher sur le bénéfice du traitement locorégional. Il sera primordial de définir les critères précis qui permettront de sélectionner les patientes qui pourraient bénéficier de ce traitement.

Summary

Reappraisal role of locoregional radiation therapy in metastatic cancers

Recent innovations in oncology area helped to improve the prognosis of certain cancers including metastatic ones with a decrease in mortality. Recommendations describe the treatment of metastatic cancer as systemic therapy or complementary care and the role of locoregional treatment in the treatment plan only occurs in a palliative context. Currently, in the clinical

Keywords

Radiation therapy
Locoregional
Metastatic
Breast
Cavum
Prostate

practice, out of "the evidence based medicine", an early locoregional therapy (surgery or radiation therapy) can be proposed in several cases of metastatic cancers. The aim of the present review is to describe the role of the primary tumor radiation therapy in metastatic disease. In metastatic breast, prostate, cervix, rectal or nasopharyngeal cancers, locoregional treatment including radiation therapy can, in some cases, be discussed and decided in MDT. Ongoing clinical trials in these locations should soon precise the benefit of this locoregional treatment. It will also be important to define the specific criteria in order to select patients who could benefit from this treatment.

Intérêt du traitement locorégional de la tumeur primitive dans la maladie métastatique

L'innovation dans les traitements systémiques (nouvelles chimiothérapies, thérapies ciblées, immunothérapie, combinaisons de traitements) associée aux progrès des traitements locaux (chirurgie robotisée et radiothérapie stéréotaxique notamment) a permis l'amélioration du pronostic de certains cancers localisés avec une diminution de la mortalité [1]. La maladie métastatique a également bénéficié de ces progrès. À l'heure actuelle, les recommandations nationales et internationales résument souvent la prise en charge du cancer métastatique à la mise en place d'un traitement systémique pour les patients avec un relatif bon état général (ECOG PS $\leq$ 2) et/ou à la mise en place des meilleurs soins de support. Cependant, un traitement locorégional précoce peut être proposé dans certains cancers métastatiques d'emblée, surtout en cas de bonne réponse à la chimiothérapie. Ce traitement pourrait potentiellement éviter la survenue de complications locales symptomatiques et donc améliorer la qualité de vie de ces patients métastatiques. En effet, la progression locorégionale de la maladie métastatique peut se manifester par des symptômes tels que la douleur, des hémorragies, des surinfections, des ulcérations voire des compressions neurologiques. De plus, des données cliniques rétrospectives ont parfois suggéré un effet bénéfique du traitement locorégional de la tumeur primitive sur le contrôle local, voire sur la survie globale, et poussent aujourd'hui les cliniciens à reconsidérer la place du traitement local. Les rationnels biologiques sont multiples, et il a été par exemple montré que l'exérèse de la tumeur primaire pouvait entraîner une levée de l'immunosuppression induite par les cellules tumorales [2]. La tumeur primitive a été également décrite comme une « source » potentielle de cellules métastatiques et la destruction de cette source pourrait permettre de limiter la dissémination (« self-seeding ») de cellules tumorales primaires vers des sites éloignés, leur réensemencement perpétuel, et donc la progression de la maladie [3,4]. Enfin, l'engouement récent pour l'effet abscopal (effet immunostimulateur à distance par les cellules irradiées) pourrait également soutenir la place d'un traitement par radiothérapie dans la maladie métastatique. À l'heure actuelle, le bénéfice d'un

traitement locorégional sur la survie globale reste controversé et aucune donnée clinique significative ne permet de valider son utilisation.

Dans le cas de la maladie oligométastatique (1 à 3-5 métastases selon les auteurs), le recours au traitement locorégional est une stratégie de plus en plus courante de nos jours. Plusieurs études ont suggéré que les traitements locaux et/ou locorégionaux curatifs apportaient un bénéfice, au moins en termes de contrôle local et de contrôle à distance pour différentes localisations [5]. Les traitements locaux (chirurgie, radiofréquence ou radiothérapie, en particulier la radiothérapie stéréotaxique [SBRT]) seuls, ou combinés, jouent un rôle important dans ce contexte, en association ou non avec des traitements systémiques [6]. Cependant, le cancer oligométastatique est actuellement reconnu comme une entité clinique distincte, bien différent de la maladie généralisée.

Dans le cas de la maladie multi-métastatique, les données sont plus controversées. Le traitement locorégional peut être réalisé par chirurgie et/ou radiothérapie. Des essais évaluant le bénéfice du traitement local chirurgical de la tumeur primitive donnent des résultats encourageants. Il a été suggéré un bénéfice dans les cas de certains cancers métastatiques telles que le cancer du sein [7-11], le cancer du rein [12,13], le cancer colorectal [14-18], le mélanome [19] et le cancer gastrique [20,21]. La radiothérapie pourrait également être une option thérapeutique intéressante (en situation exclusive ou en complément de la chirurgie) pour ces patients métastatiques, avec un profil de tolérance acceptable même pour des patients fragiles.

Le but de la présente revue est de faire un état des lieux de la place de la radiothérapie de la tumeur primitive dans la maladie métastatique.

Place de la radiothérapie de la tumeur primitive dans le cancer métastatique

Cancer du sein

Si la place de l'exérèse de la tumeur primitive dans le cancer du sein métastatique est étudiée depuis plusieurs années et est aujourd'hui dans l'actualité dans les sessions de l'ASCO2016 [22-25], la place de la radiothérapie exclusive est, elle, moins bien définie. Bien que l'essai indien randomisé de Badwe et al.

ait montré qu'un traitement local défini par la combinaison chirurgie + radiothérapie ne permettait pas d'améliorer la survie globale de patientes présentant un cancer du sein d'emblée métastatique, l'intérêt d'une éventuelle radiothérapie exclusive reste encore à définir. En 2009, Le Scodan et al. ont suggéré, de manière rétrospective, que la radiothérapie exclusive pourrait être une option thérapeutique locale envisageable. Les données de 581 patientes métastatiques au diagnostic ont été analysées. Au total, 320 malades avaient reçu un traitement locorégional, par radiothérapie exclusive ($n = 249$, 78 %), ou chirurgie puis radiothérapie ($n = 41$, 13 %) ou chirurgie seule ($n = 30$, 9 %). Malheureusement, aucune comparaison n'a été effectuée entre les différents groupes de traitement précités. Cependant, un bénéfice net du traitement local était mis en évidence, avec un gain en survie de 3 ans (43,4 % avec traitement local versus 26,7 % sans), et pouvait donc suggérer un intérêt à une radiothérapie exclusive, au vu de sa prédominance dans l'effectif étudié [26]. Le bénéfice de réaliser un traitement locorégional pouvant comporter de la radiothérapie (en situation adjuvante ou exclusive) était également évoqué dans une large série du British Columbia publiée en 2012 [27]. Enfin, Mauro et al. ont publié en 2016 une étude rétrospective menée sur des patientes porteuses d'un cancer du sein d'emblée métastatique, identifiant la dose de radiothérapie délivrée sur la tumeur primitive comme étant une variable indépendante corrélée de façon significative avec la survie globale des patients traités par radiothérapie [28].

À ce jour, aucun essai prospectif randomisé n'a confirmé l'intérêt d'une radiothérapie exclusive alors qu'elle est parfois utilisée en pratique clinique, et les conclusions issues de données rétrospectives sont par nature sujettes à la critique tant le nombre de facteurs de confusion rend les interprétations difficiles. Les auteurs et l'institut de cancérologie Lucien-Neuwirth espèrent ouvrir dans les mois qui viennent un essai randomisé contrôlé prospectif afin de répondre à la question de l'intérêt d'une radiothérapie exclusive chez des patientes stables ou répondeuses au traitement systémique.

Cancer de la prostate

Si l'intérêt d'associer la radiothérapie à la castration androgénique chez des patients présentant un cancer de la prostate localement avancé a déjà été montré [29], la place du traitement locorégional dans les cas du stade métastatique reste encore incertaine. L'étude de cohorte de Cup et al. a mis en évidence un bénéfice en termes de survie globale lorsque les patients avaient reçu un traitement locorégional qu'il soit par prostatectomie ou curiethérapie [30]. Récemment, une autre étude rétrospective a confirmé l'intérêt d'un traitement locorégional sur la survie globale, avec des résultats significativement positifs pour la prostatectomie, et la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (IMRT) [31]. Enfin, l'essai multicentrique, randomisé de phase III, PEACE1-GETUG-AFU21,

actuellement ouvert aux inclusions, cherche à évaluer le bénéfice d'un traitement local par radiothérapie chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-naïf (NCT01957436) sur la réponse biologique (PSA).

Cancer du nasopharynx

Les patients atteints d'un cancer du nasopharynx métastatique ont un pronostic sombre, avec une survie médiane estimée entre 10 et 15 mois [32]. Le traitement local de la tumeur primitive est par conséquent souvent limité à un contrôle symptomatique local, avec des doses « palliatives » (30 Gy/10 fractions ou équivalent biologique) [33]. Pourtant, deux études rétrospectives publiées en 2012 et 2015 ont suggéré le bénéfice possible d'une radio-chimiothérapie concomitante (avec une radiothérapie locorégionale à dose curative visant à la fois la tumeur primaire et de ganglions lymphatiques). Ces deux études retrouvaient par ailleurs médianes de survie prolongée (25 et 36 mois), possiblement issu d'un biais de propension (le traitement agressif est prescrit plus largement aux patients présentant initialement le meilleur pronostic) [34-36]. Un an plus tard, une étude rétrospective ayant inclus 408 patients a comparé la survie des patients ayant reçu une radiothérapie locorégionale combinée à une chimiothérapie à celui des patients bénéficiant d'une chimiothérapie seule ou d'un traitement palliatif. Cette étude a mis en évidence que la survie globale était significativement améliorée chez les patients traités par chimio-radiothérapie concomitante, avec évidemment les mêmes limites méthodologiques que celles évoquées précédemment [37]. Actuellement, un essai multicentrique randomisé de phase III, promu par une université chinoise, est en cours de recrutement (NCT02111460). Cette étude s'intéresse à évaluer l'impact sur la survie globale d'une radio-chimiothérapie concomitante (avec radiothérapie locorégionale) par rapport à la chimiothérapie seule pour des atteints d'un carcinome du nasopharynx métastatique.

Cancer du rectum

En intention curative, le traitement local de référence du cancer du moyen et bas rectum est une radiochimiothérapie précédant une chirurgie d'exérèse en totalité du mésorectum. Si la radio-chimiothérapie préopératoire ne permet pas d'améliorer la survie globale, elle permet de diminuer d'environ 50 % le risque de récurrence locale [38]. Même si aucune stratégie ne fait l'objet d'un consensus, il est logique de voir cette indication souvent maintenue chez les patients métastatiques, puisque l'évolution pelvienne est à même de grever la qualité de vie du malade. Dans le cas des patients oligo-métastatiques (avec métastases réséquables), la stratégie thérapeutique se rapproche évidemment des patients non métastatiques, avec une radio-chimiothérapie précédant une chirurgie de la tumeur primitive et des métastases (en un ou deux temps) [39]. Les doses et fractionnements habituels (rappelons que le traitement optimal reste à définir) peuvent être réalisés, soit entre 45 Gy (2 Gy/fr)

à 50,4 Gy (1,8 Gy/fr) [40]. Le traitement hypofractionné accéléré (25 Gy en 5 fractions) semble également une option intéressante, car il peut permettre de débiter plus rapidement la chimiothérapie de référence puisque l'association concomitante oxaliplatine-radiothérapie n'est pas recommandée pour des raisons de surtoxicité [39].

Pour les patients multi-métastatiques ou oligo-métastatiques non réséquables, l'objectif est de préserver la qualité de vie des patients et d'éviter une chirurgie délabrante, au vu du mauvais pronostic en survie à court terme [39]. S'il est clair que la priorité va donc au traitement de chimiothérapie, un traitement local peut être proposé si les métastases deviennent réséquables ou si la tumeur primitive est symptomatique. Dans ce cas, la radiothérapie hypofractionnée accélérée (25 Gy/5) peut éventuellement précéder la chirurgie, qui reste le traitement local de référence [39]. Aucun essai clinique ne s'intéressant spécifiquement à la radiothérapie locale n'est actuellement ouvert en radiothérapie, mais l'essai GRECAR 8 inclut des malades en vue d'analyser le rôle de la chirurgie de résection rectale en cas de métastases non résécables.

Cancer du col de l'utérus

Les recommandations francophones de prise en charge du cancer du col de l'utérus de stade IVB sur la classification de FIGO (métastases à distance) laissent la possibilité d'effectuer un traitement local par radiothérapie (seule ou en association avec de la chimiothérapie), sans qu'une dose ne soit recommandée [41,42], et surtout sans qu'aucune donnée ne vienne étayer l'intérêt de l'irradiation pelvienne en cas de métastases autres que ganglionnaires pelviennes ou rétro-péritonéales [43]. Celle-ci peut être donc être discutée en cas d'efficacité de 3 à 6 cycles de chimiothérapie ou évidemment à visée symptomatique (hémorragies, douleurs...) [43]. Des études rétrospectives analysant les données de patients bénéficiant d'un traitement local « agressif » ont été publiées, et semblent montrer la faisabilité d'une radiothérapie exclusive ou d'une radiochimiothérapie concomitante. Ainsi, une étude rétrospective coréenne, ayant inclus 45 patientes nouvellement diagnostiquées d'un cancer de stade IVB et traitées pour 80 % d'entre elles avec une radiothérapie à dose curative (souvent associée à une chimiothérapie concomitante), suggère la faisabilité d'un tel traitement, avec des toxicités gérables malgré un traitement par radiothérapie conformationnelle 3D (10 % de patientes ont arrêté prématurément la radiothérapie, 10 % de toxicité gastro-intestinale aiguë grade 3, 5 % de toxicité gastro-intestinale tardive grade 3 et 1 toxicité grade 4 par fistule), et des taux de survie corrects (31 % à deux ans) mais sans amélioration par rapport à la littérature [44]. Une autre étude coréenne, publiée en 2013, a analysé rétrospectivement les données de 24 patientes ayant reçu de la chimiothérapie seule ($n = 14$) ou de la radio-chimiothérapie ($n = 10$) à l'encontre d'un cancer FIGO IVB avec métastases ganglionnaires uniquement

[45]. La faiblesse de l'effectif limite évidemment les possibilités d'interprétations de résultats. Néanmoins, les auteurs montrent l'existence dans cette série d'un bénéfice significatif en survie globale grâce à la radio-chimiothérapie concomitante, tout en gardant un taux raisonnable de toxicités sévères (10 % de toxicités digestives basses). Les auteurs concluaient ainsi à la possibilité, en cas d'adénopathies métastatiques ganglionnaires, d'effectuer un traitement en intention curative par radio-chimiothérapie, avec l'espoir d'un bénéfice en survie. À notre connaissance, aucun essai ne s'intéressant à l'intérêt d'une radiothérapie locale dans la prise en charge de cancers métastatiques du col de l'utérus, n'est ouvert, et l'index thérapeutique d'un tel traitement reste donc à définir.

Conclusions

Grâce aux progrès actuels en oncologie, la maladie métastatique peut dans certains cas apparaître comme une maladie chronique, voire curable chez les patients oligo-métastatiques. Dès lors, le traitement locorégional de la tumeur primitive peut être envisagé. La place de la chirurgie est au cœur de l'actualité, mais la question de la place de la radiothérapie (en situation exclusive ou adjuvante à la chirurgie) reste à définir.

Dans la présente revue, nous avons décrit les quelques études, rétrospectives ou prospectives en cours, qui s'intéressent à la place d'une radiothérapie locorégionale dans les cancers métastatiques du sein, de la prostate, du rectum, du col utérin, ou du cavum. Dans ces localisations, la radiothérapie peut dans certains cas être discutée et décidée en RCP. Il n'y a plus aujourd'hui une mais des maladies métastatiques, et à chacune correspondent des modalités spécifiques d'irradiation et des possibilités curatives, qui, auparavant n'étaient pas envisageables. Les essais en cours dans ces localisations devraient prochainement permettre d'évaluer précisément l'index thérapeutique (rapport bénéfice/risque) du traitement de radiothérapie locorégionale. Il sera primordial de définir les critères précis qui permettront de sélectionner les patientes à même de bénéficier de ce traitement. Les critères souvent évoqués dans la littérature sont les facteurs de bon pronostic : le profil d'agressivité de la tumeur, le nombre et la localisation des métastases (notamment osseuses), l'état général du patient ou la sensibilité aux hormones. Le bénéfice du traitement curatif local est de prévenir les complications d'une progression locale de la tumeur primitive, améliorant la qualité de vie des patients métastatiques. Cependant, certaines études pré-cliniques mais aussi cliniques rétrospectives suggèrent aussi que le contrôle de la tumeur primitive pourrait avoir un effet positif sur la survie globale. Bien que les métastases possèdent une capacité de dissémination certaine [46], l'obtention d'un contrôle de la tumeur primitive permettrait de réduire la source de nouvelles cellules métastatiques, en particulier de cellules métastatiques chimiorésistantes et aurait un effet immunostimulateur. La combinaison d'une radiothérapie de la tumeur primitive associée avec une immunothérapie

pourrait ainsi être intéressante, avec par exemple l'association de radiothérapie et de l'inhibiteur de *checkpoints* immunitaires (anti-PD-1/PDL-1, anti-CTLA4).

En conclusion, la place de la radiothérapie locorégionale dans la maladie métastatique n'est pas encore encadrée par les recommandations internationales et les résultats des essais cliniques

randomisés dans le cancer du sein, de la prostate et du nasopharynx sont attendus afin de juger du potentiel bénéfique de cette stratégie.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SF, Ward JW, Jemal A, Sherman RL, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer* 2016;122:1312-37. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.29936>.
- [2] Danna EA, Sinha P, Gilbert M, Clements VK, Pulaski BA, Ostrand-Rosenberg S. Surgical removal of primary tumor reverses tumor-induced immunosuppression despite the presence of metastatic disease. *Cancer Res* 2004;64:2205-11.
- [3] Norton L, Massagué J. Is cancer a disease of self-seeding? *Nat Med* 2006;12:875-8. <http://dx.doi.org/10.1038/nm0806-875>.
- [4] Cristofanilli M. Circulating tumor cells, disease progression and survival in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2006;33:59-14. <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2006.03.016>.
- [5] Palacios-Eito A, García-Cabezas S. Oligometastatic disease and the curative challenge in radiation oncology. *World J Clin Oncol* 2015;6:30-4. <http://dx.doi.org/10.5306/wjco.v6.i4.30>.
- [6] Ricardi U, Badellino S, Filippi AR. Clinical applications of stereotactic radiation therapy for oligometastatic cancer patients: a disease-oriented approach. *J Radiat Res (Tokyo)* 2016. <http://dx.doi.org/10.1093/jrr/rw006>.
- [7] Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, Smith BL, Lipsitz S, Iglehart JD, et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:7-12. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-008-0101-7>.
- [8] Neuman HB, Morrogh M, Gonen M, Van Zee KJ, Morrow M, King TA, et al. breast cancer in the era of targeted therapy: does surgery of the primary tumor matter? *Cancer* 2010;116:1226-33. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24873>.
- [9] Ruiterkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse LV, Bosscha K, Tjan-Heijnen VCG, Voogd AC. Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1146-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2009.03.012>.
- [10] Harris E, Barry M, Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2828-34. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-013-2998-2>.
- [11] Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1380-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00135-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00135-7).
- [12] Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa003013>.
- [13] Polo JL. Nephrectomy for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2002;346:1095-6.
- [14] Rosen SA, Buell JF, Yoshida A, Kazsuba S, Hurst R, Michelassi F, et al. Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be? *Arch Surg Chic Ill* 1960;2000(135):530-5.
- [15] Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2003;197:233-42. [http://dx.doi.org/10.1016/S1072-7515\(03\)00390-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1072-7515(03)00390-9).
- [16] Abdalla EK, Vauthey J-N, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-27.
- [17] Stillwell AP, Buettner PG, Ho YH. Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone. *World J Surg* 2010;34:797-807. <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-009-0366-y>.
- [18] Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, Vettoretto N, Boselli C, Montedori A, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD008997. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008997.pub2>.
- [19] Steels E, Donckier V, Flamen P, Blocklet D, Sales F, Vereecken P. Long-term benefit of combined radiofrequency ablation and surgery in a patient with AJCC stage IV metastatic melanoma. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:100-1. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2006.02230.x>.
- [20] Badgwell B, Roy-Chowdhuri S, Chiang Y-J, Matamoros A, Blum M, Fournier K, et al. Long-term survival in patients with metastatic gastric and gastroesophageal cancer treated with surgery. *J Surg Oncol* 2015;111:875-81. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.23907>.
- [21] Yamamoto M, Matsuyama A, Yoshinaga K, Iwasa T, Tsutsui S, Ishida T. Preliminary trial of surgery after chemotherapy for advanced gastric cancer with peritoneal dissemination. *Oncol Lett* 2012;3:662-6. <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2011.525>.
- [22] Ruiterkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse LV, Bosscha K, Tjan-Heijnen VCG, Voogd AC. Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1146-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2009.03.012>.
- [23] Ruiterkamp J, Voogd AC, Tjan-Heijnen VCG, Bosscha K, van der Linden YM, Rutgers EJT, et al. SUBMIT: systemic therapy with or without up front surgery of the primary tumor in breast cancer patients with distant metastases at initial presentation. *BMC Surg* 2012;12:5. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2482-12-5>.
- [24] Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Abstract S2-03: early follow up of a randomized trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer; Turkish study (protocol MF07-01). *Cancer Res* 2013;73:S2-03. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS13-S2-03>.
- [25] Soran A, Ozbas S, Kelsey SF, Gulluoglu BM. Randomized trial comparing locoregional resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at the presentation (protocol MF07-01): a study of Turkish federation of the national societies for breast diseases. *Breast J* 2009;15:399-403. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4741.2009.00744.x>.
- [26] Le Scodan R, Stevens D, Brain E, Floiras JL, Cohen-Solal C, De La Lande B, et al. Breast

- cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:1375-81. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.19.5396>.
- [27] Nguyen DHA, Truong PT, Alexander C, Walter CV, Hayashi E, Christie J, et al. Can locoregional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage IV breast cancer at diagnosis? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:39-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.11.046>.
- [28] Mauro GP, de Andrade Carvalho H, Stuart SR, Mano MS, Marta GN. Effects of locoregional radiotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Breast Edinb Scotl* 2016;28:73-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2016.05.001>.
- [29] Verhagen PCMS, Schröder FH, Collette L, Bangma CH. Does local treatment of the prostate in advanced and/or lymph node metastatic disease improve efficacy of androgen-deprivation therapy? A systematic review. *Eur Urol* 2010;58:261-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2010.05.027>.
- [30] Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014;65:1058-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.012>.
- [31] Satkunasingam R, Kim AE, Desai M, Nguyen MM, Quinn DI, Ballas L, et al. Radical prostatectomy or external beam radiation therapy vs no local therapy for survival benefit in metastatic prostate cancer: a SEER-medicare analysis. *J Urol* 2015;194:378-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2015.02.084>.
- [32] Loong HH, Ma BB, Chan AT. Update on the management and therapeutic monitoring of advanced nasopharyngeal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22:1267-78. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2008.08.012>.
- [33] Sham JS, Choy D, Choi PH. Nasopharyngeal carcinoma: the significance of neck node involvement in relation to the pattern of distant failure. *Br J Radiol* 1990;63:108-13. <http://dx.doi.org/10.1259/0007-1285-63-746-108>.
- [34] Setton J, Wolden S, Caria N, Lee N. Definitive treatment of metastatic nasopharyngeal carcinoma: report of 5 cases with review of literature. *Head Neck* 2012;34:753-7. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.21608>.
- [35] Lin S, Tham IWK, Pan J, Han L, Chen Q, Lu JJ. Combined high-dose radiation therapy and systemic chemotherapy improves survival in patients with newly diagnosed metastatic nasopharyngeal cancer. *Am J Clin Oncol* 2012;35:474-9. <http://dx.doi.org/10.1097/COC.0b013e31821a9452>.
- [36] Hu S, He X, Dong M, Jia B, Zhou S, Yang J, et al. Systemic chemotherapy followed by locoregional definitive intensity-modulated radiation therapy yields prolonged survival in nasopharyngeal carcinoma patients with distant metastasis at initial diagnosis. *Med Oncol Northwood Lond Engl* 2015;32:224. <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-015-0663-2>.
- [37] Chen MY, Jiang R, Guo L, Zou X, Liu Q, Sun R, et al. Locoregional radiotherapy in patients with distant metastases of nasopharyngeal carcinoma at diagnosis. *Chin J Cancer* 2013;32:604-13. <http://dx.doi.org/10.5732/cjc.013.10148>.
- [38] Martinive P, Vandaele D, Lennerts E, Polus M, Coimbra C, Kohnen L, et al. Radiotherapy in rectal cancer: when, why and how? *Rev Med Liege* 2014;69(Suppl. 1):37-46.
- [39] Société savant des maladies et cancers digestives. Cancer du rectum (mise à jour mars 2016); 2016. <http://www.tncc.org/n.d> [Consulté le 6/11/16].
- [40] Peiffert D, Créhange G, Vendrely V, Baumann A-S, Faivre J-C, Huger S, et al. Radiotherapy of rectal carcinoma. *Cancer Radiother J Soc Fr Radiother Oncol* 2016;Suppl. 20:S179-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.043>.
- [41] Groupement interrégion oncologik (Lorraine [Oncolor], Alsace [Carol], Bourgogne [Onco-bourgogne], Champagne-Ardenne [Oncocha], Franche-Comté [Oncolie]). Col utérin; http://www.oncologik.fr/index.php/Interregion:Ut%C3%A9rus_-_col#Stade_IVA_et_IVB [consulté le 7/11/16].
- [42] Groupement Romand de la Société suisse de gynécologie. Recommandations pour la prise en charge des cancers gynécologiques; 2010. http://www.grssgo.ch/fileadmin/files/Prise_en_ch_cancers_gyn.pdf [consulté le 7/11/16].
- [43] Assistance publique des hôpitaux de Paris. Référentiel de prise en charge du cancer du col utérin; 2016. http://www.aphp.fr/sites/default/files/referentiel_cancers_du_col_uterin_-_juin_2016_0.pdf [consulté le 7/11/16].
- [44] Hwang JH, Lim MC, Seo SS, Kang S, Park SY, Kim JY. Outcomes and toxicities for the treatment of stage IVB cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:1685-93. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-011-2173-6>.
- [45] Kim HS, Kim T, Lee ES, Kim HJ, Chung HH, Kim JW, et al. Impact of chemoradiation on prognosis in stage IVB cervical cancer with distant lymphatic metastasis. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc* 2013;45:193-201. <http://dx.doi.org/10.4143/crt.2013.45.3.193>.
- [46] Tait CR, Dodwell D, Horgan K. Do metastases metastasize? *J Pathol* 2004;203:515-8. <http://dx.doi.org/10.1002/path.1544>.



Analyse en sous-groupes et Forest Plot : limites et intérêts

Thomas Filleron¹, Julia Gilhodes¹, Jean-Pierre Delord², Bastien Cabarrou¹

Reçu le 5 septembre 2016
Accepté le 30 septembre 2016
Disponible sur internet le :
4 novembre 2016

1. Institut Claudius-Regaud, IUCT-oncopole, bureau des essais cliniques, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France
2. Institut Claudius-Regaud, IUCT-oncopole, oncologie médicale, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France

Correspondance :

Thomas Filleron, Institut Claudius-Regaud, IUCT-Oncopole, bureau des essais cliniques, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France.
filleron.thomas@iuct-oncopole.fr

Mots clés

Essais cliniques
Analyse en sous-groupe
Hétérogénéité
Multiplicité des tests

Keywords

Clinical trials
Subgroup analysis
Heterogeneity
Multiplicity of test

Résumé

À l'ère de la médecine personnalisée, l'effet du traitement ne peut plus être considéré comme homogène pour l'ensemble des patients. Des analyses en sous-groupes sont généralement réalisées en complément de l'analyse principale pour évaluer l'effet du traitement dans des sous-populations. Lorsqu'elles sont planifiées, analysées, présentées et interprétées correctement, les résultats des analyses en sous-groupes peuvent fournir une information importante pour guider la stratégie de traitement. Plusieurs revues de la littérature ont mis en évidence un manque d'uniformité dans l'analyse et l'interprétation des résultats. En effet, les analyses en sous-groupes se heurtent à différents problèmes méthodologiques (inflation du risque alpha, diminution de la puissance...). Les principes méthodologiques pour la planification et l'interprétation des analyses en sous-groupes dans un essai clinique sont présentés dans cet article méthodologique. Des recommandations sont proposées pour aider à mieux interpréter les résultats des analyses en sous-groupes.

Summary

Subgroup analysis and forest plots: Limitations and interests

In the era of personalized medicine, treatment effect can no longer be considered homogeneous for all patients. Subgroups analyses are generally performed in addition to main analysis in order to assess treatment effect in subpopulations. When planned, analyzed, presented and interpreted correctly, results of subgroups analyses can provide important information to guide treatment strategy. Several literature reviews have highlighted a lack of consistency in the analysis and interpretation of results. Indeed, subgroups analyses face different methodological issues (alpha risk inflation, power decrease...). Methodological principles for planification and interpretation of subgroups analyses in a clinical trial are presented in this methodological paper. Recommendations are proposed to assist in the interpretation of results of subgroups analyses.

Introduction

À l'ère de la médecine personnalisée et de l'émergence des thérapies ciblées, il est clairement reconnu que l'effet d'un traitement ne peut plus être considéré comme homogène dans la population. La stratégie thérapeutique étant adaptée aux caractéristiques des patients, des analyses en sous-groupes sont généralement réalisées en complément de l'analyse principale. Elles consistent à évaluer l'effet du traitement dans une sous-population de patients inclus dans un essai clinique. Cette sous-population est définie par des facteurs mesurés avant la randomisation.

Les analyses en sous-groupes sont un sujet récurrent dans la littérature médicale et statistique [1,2]. De nombreuses publications se sont intéressées aux problèmes méthodologiques et à l'interprétation, en particulier, dans le cadre des essais de phase III d'enregistrement. Malgré des recommandations réalisées par le groupe CONSORT (tableau I) [3,4], une revue récente de la littérature a mis en évidence le manque d'uniformité dans l'analyse et la présentation des résultats des analyses en sous-groupes [5]. Sur les 221 articles publiés entre 2011 et 2014, les principales critiques concernent le nombre de sous-groupes testés (78 % avec au moins six sous-groupes), analyses non planifiées (planification dans seulement 31 %) et la méthode d'analyse (test d'interaction utilisé uniquement dans 34 %). Plus récemment, les agences réglementaires ont également publié des recommandations à ce sujet [6]. L'objectif de cet article est de présenter les différentes situations dans lesquelles les analyses en sous-groupes peuvent être réalisées. Les challenges méthodologiques liés à l'implémentation des analyses en sous-groupes et les solutions possibles seront discutés.

Pourquoi réaliser des analyses en sous-groupe ?

Plusieurs raisons peuvent conduire à évaluer l'effet d'un traitement dans un sous-groupe [7] :

- après un essai négatif, le promoteur souhaite « sauver » le traitement expérimental en identifiant un sous-groupe qui aurait un bénéfice à recevoir cette thérapeutique ;

- après un essai positif, le promoteur veut identifier une population de « répondeurs extrêmes » ;
- une agence réglementaire souhaite déterminer si l'effet du traitement sur la population globale est uniquement lié à un sous-groupe, afin de limiter l'autorisation de mise sur le marché à cette sous-population, (par exemple si le bénéfice pour la population globale n'est pas cliniquement pertinent) ;
- une agence réglementaire souhaite déterminer s'il faut restreindre l'autorisation de mise sur le marché à une sous-population en raison d'un profil de toxicité inacceptable pour certains patients ;
- un biomarqueur permettrait d'identifier le profil des patients qui ont un réel bénéfice à recevoir les traitements à l'étude.

Définition des sous-groupes

Le terme sous-groupe est utilisé pour définir un sous-ensemble de la population de l'essai clinique. La définition et le choix des sous-groupes sont primordiaux dans la planification et l'interprétation des résultats. Dans le cas d'une variable catégorielle, un sous-groupe est défini par une modalité (par exemple masculin ou féminin). Dans le cas d'une variable continue (par exemple un marqueur), les sous-groupes sont définis en dichotomisant la variable à l'aide d'une valeur seuil. Par exemple, les récepteurs estrogènes sont définis comme positifs dans le cancer du sein si leur expression est supérieure à 10 %. Les valeurs seuil doivent être le plus souvent possible déterminées en fonction de la pertinence clinique. Les sous-groupes doivent être définis par des paramètres évalués avant randomisation ou du moins avant le début du traitement. Il ne doit pas s'agir de paramètres pouvant être modifiés par le traitement, par exemple modification d'un marqueur à 2 semaines après le début du traitement ou toxicité du traitement. En effet, le critère de jugement peut être corrélé aux observations post-randomisation. Plusieurs publications ont clairement démontré que les évaluations de la survie sans progression en fonction des groupes non répondeurs et répondeurs ne sont pas valides [8]. Il en est de même pour l'observance au traitement. Ce phénomène avait notamment été illustré dans une étude sur le traitement du cholestérol [9]. Les patients du groupe expérimental ayant une observance inférieure à 80 % avaient une augmentation de la mortalité spécifique à 5 ans par rapport aux patients observants (24,6 % vs 15 %). Cette différence était encore plus importante dans le groupe placebo avec une mortalité spécifique de 15,1 % chez les observants contre 28,3 % chez les non-observants. Il n'est pas imaginable de penser que prendre le placebo de façon régulière permettrait de réduire la mortalité. La non-observance au traitement peut être liée dans le bras contrôle à un manque d'efficacité alors que dans le bras expérimental cela peut être en raison de la présence d'effets indésirables. Les raisons de non-observance étant différentes dans les bras de traitement, les caractéristiques des patients observants et non observants peuvent ne plus être comparables.

TABLEAU I

Recommandations du CONSORT concernant la présentation des résultats des analyses en sous-groupes

Recommandations

Les analyses en sous-groupe doivent être planifiées

Les résultats de tous les sous-groupes doivent être présentés

La méthode appropriée pour évaluer l'effet du traitement dans les sous-groupes est le test d'interaction

Elles doivent être limitées à quelques questions cliniquement pertinentes

La raison principale qui conduit à mener une analyse en sous-groupe est de suspecter une hétérogénéité dans l'effet du traitement. Il convient donc avant de réaliser les analyses d'identifier les sous-groupes pour lesquels il y aurait une plausibilité biologique. L'importance de cette condition dans l'interprétation des résultats a été illustrée par plusieurs auteurs [1,2]. Dans une analyse par sous-groupe, il a été montré que les patients présentant un infarctus du myocarde et nés sous les signes du zodiaque du gémeaux ou de la balance ne présentaient pas la réduction de la mortalité attribuable à l'aspirine contrairement aux patients nés sous les autres signes du zodiaque [10]. Malgré une différence statistiquement significative les cliniciens ne vont pas changer de stratégie thérapeutique en se basant sur l'astrologie.

Analyse planifiée a priori ou *post-hoc*

Initialement, les études en sous-groupes étaient définies en deux grandes familles : les analyses planifiées a priori, et les analyses *post-hoc*. Dans les analyses planifiées a priori, qui étaient également dénommées confirmatoires, le protocole de l'étude présentait les sous-groupes qui allaient être étudiés et sur quel critère de jugement. La méthode d'analyse était également présentée. Les analyses *post-hoc* correspondaient à des analyses exploratoires où les hypothèses testées n'étaient pas spécifiées avant l'analyse des données. Lorsque des analyses *post-hoc* sont réalisées, il est souvent difficile de savoir combien de sous-groupes ont été étudiés. Un résultat significatif obtenu dans un contexte où il est impossible de savoir le nombre de tests réalisés au total n'apporte aucune preuve statistique. Il est possible d'imaginer que « les données ont été torturées jusqu'à ce qu'elles avouent ! ». Les Anglo-Saxons parlent de « *data dredging* ».

Compte tenu de l'évolution permanente des progrès de la biologie, il paraît compliqué de définir dans le protocole l'ensemble des analyses qui vont être réalisées plusieurs mois voire plusieurs années après. Un groupe de travail a donc récemment adapté cette classification pour se rapprocher des problématiques actuelles [11]. Quatre catégories ont été proposées : confirmatoire, exploratoire, *post-hoc* et identification ou découverte de biomarqueurs. Les analyses confirmatoires, généralement réalisées dans les essais de phase III pour un nombre de sous-groupes limité, sont planifiées a priori dans le protocole. Les sous-groupes d'intérêts ont été identifiés dans les études précédentes ou correspondent aux demandes réglementaires (âge, région géographique...). Les analyses exploratoires sont également planifiées a priori dans le protocole. Elles étudient entre 10 et 20 sous-groupes et ont pour objectif de générer des hypothèses pour des recherches ultérieures. Pour les analyses *post-hoc*, les hypothèses testées n'ont pas été spécifiées au moment de l'élaboration du protocole. Elles sont réalisées pour essayer de comprendre des résultats inattendus ou à la demande des autorités. La dernière catégorie,

identification ou découverte de biomarqueurs, consiste à évaluer plusieurs centaines de biomarqueurs pour identifier des sous-groupes d'intérêts pour de futures recherches. Elle nécessite d'utiliser des méthodologies statistiques adaptées aux données de grande dimension [12].

Challenges méthodologiques des analyses en sous-groupes

Qu'elles soient planifiées ou non dans le protocole, les analyses en sous-groupes se heurtent à plusieurs difficultés méthodologiques : inflation du risque de première espèce, diminution de la puissance, comparabilité des bras de traitement et les données manquantes.

Multiplicité des tests

Le risque de première espèce, α , correspond à la probabilité de mettre en évidence à tort une différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement. Dans le cadre d'analyse par sous-groupes, plusieurs tests vont être réalisés (un par sous-groupe). Cette multiplicité des tests va augmenter le risque de conclure à tort à l'efficacité ou à l'inefficacité d'un traitement. Si chaque test est réalisé avec un seuil de significativité de 5 %, la probabilité d'obtenir au moins une différence faussement significative pour n tests est donnée par $1 - (1 - 0,05)^n$ [13]. Le [tableau II](#) présente le risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement en fonction du nombre de tests réalisés. Dans une revue récente de la littérature, il avait été montré que le nombre moyen de sous-groupes analysés était de 7 et que 31 % des publications présentaient plus de 10 sous-groupes [5]. Avec 7 et 10 tests réalisés à un seuil de 5 %, le risque de conclure à tort est respectivement de 30,2 % et de 40 %. La probabilité de conclure à tort augmente à 50 % si le nombre de tests réalisé est de 14. Pour contrôler l'inflation du risque première espèce et garantir un risque alpha global de 5 %, l'utilisation de techniques d'ajustement est nécessaire. La méthode la plus couramment

TABLEAU II
Augmentation du risque de première espèce (i.e. conclure à tort à l'efficacité) en fonction du nombre de tests réalisés

Nombre de tests	Risque α global
1	5 %
2	10 %
7	30 %
10	40 %
14	51 %
20	64 %
n	$1 - (1 - 0,05)^n$

utilisée est celle de Bonferroni [14]. Il faut dans un premier temps déterminer le nombre de tests (n) qui vont être réalisés. Puis les n tests seront réalisés, non pas au niveau de significativité α , mais au niveau α/n . Par exemple, pour 10 sous-groupes, le seuil de significativité de chaque test ne sera plus 0,05 mais 0,005. Cette technique, facile à mettre en œuvre, est dite conservatrice, car il est difficile à mettre en évidence des différences statistiquement significatives. En effet, l'erreur de type I globale est conservée, mais le seuil de significativité associé à chaque test étant plus faible, il y a une diminution de la puissance. Holm a proposé une procédure séquentielle descendante de gestion des tests qui est fondée sur l'inégalité de Bonferroni [15]. Elle permet de répondre à la question « Existe-t-il une différence significative dans au moins un des sous-groupes ? ». Lorsque la réponse est positive, la procédure permet d'identifier les sous-groupes pour lesquels il existe une différence significative. L'algorithme d'Holm est le suivant :

- ordonner les valeurs de p associés aux n tests $p_1 \leq p_2 \leq \dots \leq p_n$;
- si $p_1 \leq \alpha/n$, il est mis en évidence une différence statistiquement significative pour le premier sous-groupe et la procédure continue. Sinon, s'il n'est pas mis en évidence de différence significative pour le premier sous-groupe, la procédure s'arrête :
 - si $p_j \leq \alpha/(m - j + 1)$, il est mis en évidence une différence statistiquement significative pour le j^{e} sous-groupe et la procédure continue. Sinon, s'il n'est pas mis en évidence de différence statistiquement significative pour les sous-groupes j à n , la procédure s'arrête,
 - si $p_n \leq \alpha$, il est mis en évidence une différence statistiquement significative pour le dernier sous-groupe. Sinon, il n'est pas mis en évidence une différence statistiquement significative uniquement pour le dernier sous-groupe.

Des procédures séquentielles basées sur un algorithme descendant sont également proposées pour conserver l'erreur de type I [16]. Elles permettent de répondre à la question « Existe-t-il des différences statistiquement significatives pour tous les sous-groupes ? ». Si la réponse est négative, elles permettent d'identifier les sous-groupes pour lesquels il existe une différence statistiquement significative. Le [tableau III](#) présente, pour différentes méthodes d'ajustement, les seuils auxquels doivent être effectués les tests. Il est important de souligner qu'en fonction de la méthode d'ajustement utilisée, il est possible d'aboutir à des résultats différents. Par exemple, considérons que 3 tests sont réalisés avec des valeurs de p associées à chaque test de 0,012 (Test A), 0,030 (Test B) et 0,06 (Test C). Si l'ajustement est réalisé selon les méthodes de Bonferroni ou d'Holm, seul le Test A est significatif. Si la méthode de Benjamini-Hochberg est utilisée, le test B est également significatif. La stratégie utilisée pour ajuster doit être définie et clairement spécifiée avant la réalisation des analyses.

TABLEAU III

Seuil des tests pour les méthodes d'ajustement de Bonferroni, Holm et Hochberg

Test	Bonferroni ¹	Benjamini-Hochberg ²	Holm ³
1	0,025	0,050	0,025
2	0,025	0,025	0,050
1	0,0167	0,050	0,0167
2	0,0167	0,033	0,025
3	0,0167	0,016	0,050
1	0,0125	0,050	0,0125
2	0,0125	0,037	0,0167
3	0,0125	0,0250	0,025
4	0,0125	0,0125	0,050
1	0,010	0,050	0,010
2	0,010	0,040	0,0125
3	0,010	0,030	0,0167
4	0,010	0,020	0,025
5	0,010	0,010	0,050

¹Pas d'ordre spécifié pour la réalisation des tests.

²Procédure séquentielle ascendante (premier test valeur de p la plus élevée).

³Procédure séquentielle descendante (premier test valeur de p la plus basse).

Une alternative aux méthodes d'ajustement est d'utiliser une procédure de tests hiérarchiques pour réaliser les analyses. Dans le protocole de l'étude ou le plan d'analyse statistique, les sous-groupes qui vont être étudiés sont ordonnés du plus important au moins important. Le premier sous-groupe va être testé au niveau de significativité α . Si le test est significatif, le second sous-groupe va être testé au niveau α . La procédure s'arrête au premier sous-groupe pour lequel il n'est pas mis en évidence une différence statistiquement significative. L'intérêt principal de cette méthode réside dans le fait que chaque test est réalisé au niveau α sans augmenter l'erreur de type I.

Perte de puissance

Les analyses en sous-groupes entraînent également une diminution de la puissance. Le nombre de sujets nécessaires dans un essai clinique est déterminé pour pouvoir conclure à une différence statistiquement significative sur la population globale et non sur une population réduite. Pour un sous-groupe, il peut ne pas être mis en évidence de différence uniquement car le nombre de patients est trop faible. Il est primordial de noter qu'une absence de différence ne permet pas de conclure qu'un traitement est sans efficacité chez ces patients, il peut s'agir d'un faux négatif en raison d'un manque de puissance. Pour pouvoir conclure qu'il ne faut pas utiliser ce traitement chez certains

patients, il faudrait réaliser un essai de non-infériorité ou d'équivalence et fixer une borne de non-infériorité.

Comparabilité des groupes de traitement

Dans un essai clinique, le rôle de la randomisation ne se limite pas à éliminer les biais de sélection. Dans le cas d'un échantillon de taille suffisante, elle permet également d'équilibrer la répartition des facteurs pronostiques sur la population globale mais pas forcément dans un sous-groupe [17]. Il est fréquent que dans un sous-groupe, les facteurs ayant un impact sur le critère de jugement ne soient pas équilibrés entre les bras de traitement. Ce déséquilibre peut être lié à la faible taille du sous-groupe mais également à la prévalence du facteur pronostique. La probabilité d'observer un déséquilibre est non négligeable lorsque la prévalence du facteur pronostique est de 50 %. Cette probabilité devient faible dans le cas d'une prévalence faible ou forte.

Il est donc primordial de vérifier si au sein du sous-groupe la répartition des facteurs pronostiques, pouvant avoir un impact sur le critère de jugement, est équilibrée entre les bras de traitement. En cas de déséquilibre, il y aura un biais dans l'estimation de l'effet du traitement. Une différence entre les groupes sur le critère de jugement pourrait n'être liée qu'à une différence sur les caractéristiques initiales des patients et non à l'effet du traitement lui-même.

Et les données manquantes ?

Lorsqu'un essai clinique est réalisé, il est fréquent de se retrouver avec des données partiellement manquantes. Les items à renseigner dans le cahier d'observation n'ont pas été complétés pour l'ensemble des patients. Il se peut donc que certains patients ne puissent pas être assignés à un sous-groupe. Se pose donc la question « comment prendre en compte ces patients dans la réalisation d'une analyse en sous-groupe ? ». La solution simpliste, qui est le plus souvent réalisée, est d'exclure de l'analyse en sous-groupes les patients ne pouvant pas être catégorisés. Il a clairement été montré dans la littérature que cette solution entraîne de forts biais dans l'analyse. En utilisant une méthodologie adaptée (imputation multiple interpolation...), il est possible de « remplacer » les données manquantes [18]. Mais cette solution est malheureusement peu utilisée à l'heure actuelle dans le cas des analyses en sous-groupes.

Comment analyser et présenter les résultats ?

Analyse dans chaque sous-groupe vs test d'interaction

Une revue de la littérature a montré que la méthode la plus utilisée pour présenter les résultats des analyses en sous-groupes était d'évaluer l'effet du traitement dans chaque sous-population [5]. Sur la base des valeurs de p correspondantes, il est ensuite déterminé si l'effet du traitement diverge en

fonction des sous-groupes. Cette stratégie d'analyse, bien qu'utilisée fréquemment, est inadaptée et associée à plusieurs biais [19]. Dans un essai positif, il peut être mis en évidence une différence significative dans certains sous-groupes et pas sur d'autres. Ceci peut être lié au hasard ou à la faible taille de l'échantillon pour certains sous-groupes. À l'inverse dans un essai négatif, l'effet du traitement peut être plus important que celui observé dans la population globale et peut même être significatif par hasard. Cette stratégie permet donc de tester dans chaque sous-groupe l'hypothèse « existe-t-il un effet du traitement ? » mais ne permet pas de répondre à la question « l'effet du traitement est-il identique en fonction des sous-groupes ? ». Pour examiner de façon adéquate si l'effet du traitement diffère entre les sous-groupes, il est nécessaire de réaliser un test d'interaction [3]. Pour rappel, il existe deux types d'interaction :

- interaction quantitative : la direction de l'effet du traitement est identique dans les sous-groupes, mais l'intensité de l'effet varie ;
- interaction qualitative : la direction de l'effet du traitement est différente en fonction des sous-groupes. Il y a un effet bénéfique dans un sous-groupe et un effet délétère dans l'autre.

Il est important de noter que les recherches d'interactions sont également associées au problème d'inflation du risque alpha. Aussi, l'utilisation peu fréquente du test d'interaction peut être liée à sa principale limite qui est sa faible puissance. Généralement, le nombre de patients à inclure est déterminé pour montrer une différence pour la population globale. Pour mettre en évidence une interaction du même ordre de grandeur que l'effet du traitement dans la population globale, le nombre de sujets à inclure doit être multiplié par quatre pour avoir la même puissance [19].

Présentation des résultats : Forest Plot

Dans les essais randomisés, il est recommandé de présenter les résultats associés aux analyses en sous-groupe sous forme graphique en utilisant des Forest Plot (fig. 1). Ces graphiques sont identiques à ceux utilisés dans le cadre des méta-analyses. Les estimations de l'effet du traitement pour la population globale et pour chaque sous-groupe sont présentées sur le même graphique. Pour la population globale, l'effet du traitement peut être représenté sous la forme d'un losange plus ou moins large en fonction de la précision de l'estimation, soit sous la forme d'un carré avec son intervalle de confiance. Pour chaque sous-groupe, il est représenté sous la forme d'un carré avec son intervalle de confiance (trait horizontal). La taille du carré est proportionnelle aux nombres de patients inclus dans le sous-groupe. Il existe deux lignes verticales qui servent de référence : l'absence d'effet du traitement (ligne pointillée), et l'effet du traitement dans la population globale (ligne pleine). Les valeurs de p associées aux tests d'interaction entre le bras de traitement et les variables définissant les sous-groupes sont

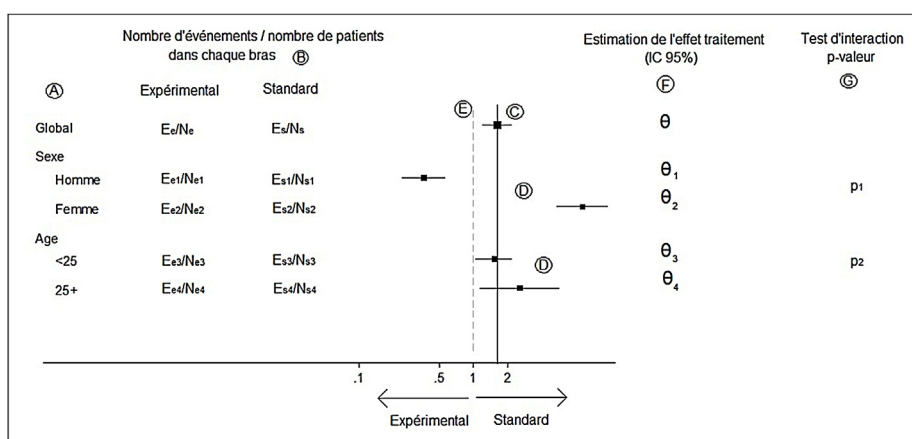


FIGURE 1

Exemple de Forest Plot pour un critère de jugement binaire. A. Analyse globale et description des sous-groupes étudiés. B. Descriptif des événements survenus et du nombre de patients dans chaque bras pour chaque sous-groupe. C. Estimation de l'effet traitement pour la population globale. D. Estimations de l'effet traitement dans chaque sous-groupe. E. Ligne de non significativité. F. Valeur de l'effet traitement avec intervalle de confiance de l'estimation. G. Valeurs de p associées aux tests d'interaction entre le bras traitement et les variables d'intérêt pour les sous-groupes

également présentées. Des statistiques descriptives présentant le nombre de patients et d'événements ainsi que la différence d'effet entre les bras de traitement (différence absolue, *Odds-Ratio* ou *Hazard Ratio*) sont également résumés.

Lors de la lecture des Forest Plots, certains pièges sont à éviter. En raison d'un nombre de patients plus faible, les intervalles de confiance dans les différents sous-groupes sont toujours moins précis que dans la population globale. Lorsqu'un intervalle de confiance franchi la ligne d'absence d'effet, il peut être interprété à tort qu'il n'y a pas d'effet dans le sous-groupe. L'approche correcte consiste à déterminer si l'effet du traitement est identique en fonction des sous-groupes à l'aide de la valeur de p associée au test d'interaction.

Comment prendre en compte un biomarqueur continu ?

Dans le cas de variables quantitatives (par exemple des biomarqueurs), une dichotomisation est réalisée pour pouvoir étudier le caractère prédictif et déterminer s'il existe une interaction entre le traitement et le biomarqueur. Plusieurs études ont montré que cette dichotomisation entraîne une perte d'information [20]. Une approche optimale consiste à réaliser une analyse « sub-population treatment effect pattern plot » (STEPP) pour évaluer l'effet du traitement en conservant le facteur en variable quantitative [21]. Avec cette méthodologie, l'effet du traitement peut être mesuré par la différence de survie à un temps donné (différence absolue) ou par la différence relative (*Hazard Ratio* par exemple). Des analyses fondées sur cette méthodologie ont notamment

été réalisées dans le cadre de l'essai PACS-01 pour évaluer l'effet du traitement en fonction du Ki-67 [22]. D'autres approches statistiques peuvent également être utilisées [23,24].

Essais stratifiés et approches alternatives

Pour pallier certaines des difficultés méthodologiques présentées dans les sections précédentes, il est possible de réaliser des essais stratifiés. Ces essais étudient plusieurs strates qui correspondent aux sous-groupes d'intérêt. Les strates sont définies en amont dans le protocole. Pour chacune d'elle, des hypothèses sont fixées a priori et le nombre de patients à inclure est déterminé afin d'avoir une puissance correcte et pour prendre en compte la multiplicité des tests. Les inclusions dans les différentes strates sont indépendantes. Ce type de schéma est actuellement utilisé dans plusieurs essais de médecine personnalisée [25].

Réaliser un essai stratifié entraîne une augmentation importante du temps nécessaire à l'évaluation, du coût et également du nombre de sujets nécessaires. Pour pallier ce problème, une autre option est de tenir compte de l'hétérogénéité de la population dans le schéma de l'étude pour identifier une population d'intérêt. Plusieurs schémas de phase II mono-bras ont été proposés pour optimiser le développement des thérapies ciblées [26–28]. Jones a proposé un schéma d'essai adaptatif nécessitant que les strates soient identifiées avant le début de l'étude (fig. 2) [26]. Ce schéma est basé sur un plan de Simon en prenant comme hypothèse une probabilité minimale d'efficacité différente dans chaque strate. L'étude

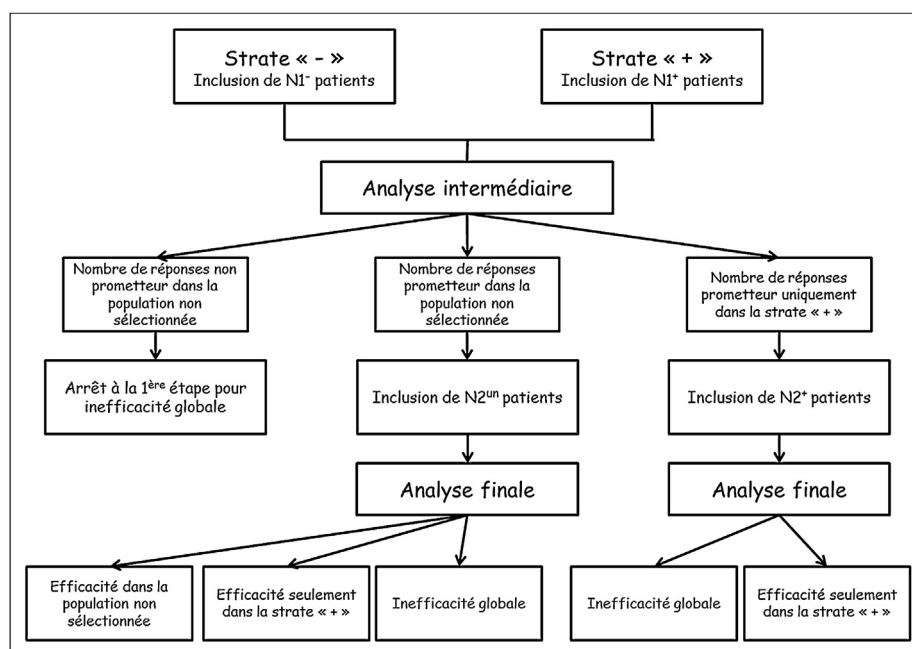


FIGURE 2

Schéma proposé par Jones pour prendre en compte l'hétérogénéité de la population dans les essais de phase II

commence par deux essais en parallèles (un par strate). En fonction des résultats de l'analyse intermédiaire, l'étude se poursuit dans une population sélectionnée ou non. L'analyse finale à la fin de la deuxième étape permet également de conclure (ou non) à l'efficacité dans l'une des deux strates ou dans la population non sélectionnée. L'utilisation d'une telle méthodologie dans les essais de phase II permettrait de mieux cibler les populations bénéficiant du traitement. Malgré l'intérêt de ces différents schémas, ceux-ci sont très peu utilisés dans la pratique actuelle. Plusieurs raisons peuvent expliquer cela : méthode complexe, méconnaissance des cliniciens, manque d'outils informatiques adaptés.

Exemple : les essais cliniques et l'oncogériatrie

Comme les sujets âgés (patients de plus de 70 ans) sont généralement exclus des essais thérapeutiques en cancérologie ; la dose de traitement utilisée pour ce groupe de patients correspond à celle identifiée chez les patients plus jeunes [29]. Deux stratégies sont proposées dans la littérature [30] :

- les études d'enregistrement doivent inclure un sous-groupe de sujets âgés avec des hypothèses définies a priori ;
- ne pas réaliser d'essai de phase III chez le sujet âgé, mais évaluer dans une phase II spécifique si l'efficacité est comparable à celle obtenue chez des patients jeunes avec une toxicité non excessive.

Dans la première stratégie, il s'agit d'essais thérapeutiques non spécifiques aux sujets âgés (i.e. sans limite supérieure d'âge), et les critères d'inclusion conduisent à la sélection des sujets âgés qui présentent généralement un bon état général et qui ont été peu prétraités. Ces patients ne sont donc pas nécessairement représentatifs de la population générale des sujets âgés.

La deuxième stratégie consiste à réaliser un essai spécifique aux sujets âgés. Les essais spécifiques aux sujets âgés sont rares et ne s'adressent pas généralement aux sujets avec comorbidités. Se pose également le problème de comment prendre en compte l'hétérogénéité de cette population. Une des possibilités pour résoudre ce problème peut être de réaliser des phases II indépendantes en fonction du degré de fragilité. Ce redécoupage de la population va poser également la question de la faisabilité en termes de recrutement. Une alternative possible serait d'utiliser les schémas d'essai permettant de prendre en compte l'hétérogénéité de la population pour identifier à l'analyse intermédiaire les sous-groupes de patients pour lesquels il existe un bénéfice à recevoir le traitement. Ce type de méthodologie permettrait de diminuer le nombre de patients à inclure dans les essais de phase II en oncogériatrie et donc d'améliorer leur faisabilité.

Recommandations

Planification d'analyses en sous-groupes

Pour planifier des analyses en sous-groupes, il convient de répondre à plusieurs questions qui peuvent être résumées selon

l'algorithme suivant : la population d'étude est-elle hétérogène ?

- Si non, il n'y a pas de raison spécifique de planifier des analyses en sous-groupes sauf dans le but d'identifier des biomarqueurs ;
- si oui :
 - identification des sous-groupes d'intérêt sur la base des connaissances biologiques à l'aide de caractéristiques antérieures à la randomisation,
 - est-il possible de réaliser un essai stratifié ?
 - si oui, calcul du nombre de sujets pour chaque strate : analyse séparée pour chaque strate,
 - si non, réalisation d'un test d'interaction ; ajustement du seuil de significativité pour prendre en compte les comparaisons multiples.

Interprétation des résultats

Il existe dans la littérature médicale et statistique de nombreuses publications réalisant des recommandations concernant les analyses en sous-groupes [1,2,5,19,31]. Il a notamment été proposé plusieurs check-lists, avec un nombre d'items variable, pour évaluer la crédibilité d'une analyse en sous-groupe [1,2,31]. Les principales questions auxquelles il convient de répondre pour évaluer le niveau de preuve des analyses en sous-groupes sont :

- dans quelles situations les analyses en sous-groupes ont-elles été réalisées ?
- pourquoi ces sous-groupes ont-ils été définis ? (raisons biologiques...) ;
- le nombre d'analyses en sous-groupes effectuées est-il précisé ?
 - si oui, combien ?
- les analyses étaient-elles planifiées a priori dans le protocole ou définies a posteriori ?

- si oui, s'agit-il d'un essai stratifié ?
- si non :
 - l'analyse repose-t-elle sur un test d'interaction ou sur des tests spécifiques par sous-groupe ?
 - le seuil de significativité a-t-il été ajusté pour prendre en compte les tests multiples ?
- les résultats obtenus sont-ils conformes aux données déjà disponibles dans la littérature ?

En résumé

Les principes méthodologiques pour la planification, l'analyse et l'interprétation des analyses en sous-groupes ont été exposés dans cet article. La principale raison qui amène à réaliser des analyses en sous-groupes est de suspecter une hétérogénéité dans l'effet du traitement. Si la population de l'étude est homogène, l'intérêt de réaliser de telles analyses est limitée diminuée. Lorsqu'elles sont planifiées, analysées, présentées et interprétées correctement, les résultats des analyses en sous-groupes peuvent fournir une information importante pour guider la stratégie de traitement. Cependant, il est nécessaire d'interpréter les résultats des analyses en sous-groupes avec précaution. Même si l'analyse a été réalisée de façon rigoureuse, ils sont associés à un niveau de preuve plus faible que l'analyse principale. Ces résultats permettent principalement d'obtenir des hypothèses qui doivent être confirmées par de nouvelles recherches.

Remerciements : T.F. et J.P.D. sont partiellement financés par le projet académique CAPTOR : ANR-11-PHUC-0001. Les travaux de recherche de notre équipe sur la prise en compte de l'hétérogénéité dans le schéma des essais de phase II en oncogériatrie sont soutenus par la ligue nationale contre le cancer.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet* 2005;365(9454):176–86.
- [2] Sun X, Ioannidis JP, Agoritsas T, Alba AC, Guyatt G. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature. *JAMA* 2014;311(4):405–11.
- [3] Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c332.
- [4] Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357(9263):1191–4.
- [5] Zhang S, Liang F, Li W, Hu X. Subgroup analyses in reporting of phase III clinical trials in solid tumors. *J Clin Oncol* 2015;33(15):1697–702.
- [6] Food U. Guidance for industry: enrichment strategies for clinical trials to support approval of human drugs and biological products. Draft guidance; 2012.
- [7] Lipkovich I, Dmitrienko A, D'Agostino BRS. Tutorial in biostatistics: data-driven subgroup identification and analysis in clinical trials. *Stat Med* 2016.
- [8] Anderson JR, Cain KC, Gelber RD. Analysis of survival by tumor response and other comparisons of time-to-event by outcome variables. *J Clin Oncol* 2008;26(24):3913–5.
- [9] Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med* 1980;303(18):1038–41.
- [10] Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2(8607):349–60.
- [11] Mayer C, Lipkovich I, Dmitrienko A. Survey results on industry practices and challenges in subgroup analysis in clinical trials. *Stat Biopharm Res* 2015;7(4):272–82.
- [12] Zou H, Hastie T. Regularization and variable selection via the elastic net. *J Royal Stat Soc B* 2005;67(2):301–20.

- [13] Lagakos SW. The challenge of subgroup analyses – reporting without distorting. *N Engl J Med* 2006;354(16):1667–9.
- [14] Dunn OJ. Multiple comparisons among means. *J Am Stat Assoc* 1961;56(293):52–64.
- [15] Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Stat* 1979;65–70.
- [16] Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J Royal Stat Soc B* 1995;289–300.
- [17] VanderWeele TJ, Knol MJ. Interpretation of subgroup analyses in randomized trials: heterogeneity versus secondary interventions. *Ann Intern Med* 2011;154(10):680–3.
- [18] Little RJ, Rubin DB. *Statistical analysis with missing data*. John Wiley & Sons; 2014.
- [19] Brookes ST, Whitley E, Egger M, Smith GD, Mulheran PA, Peters TJ. Subgroup analyses in randomized trials: risks of subgroup-specific analyses; power and sample size for the interaction test. *J Clin Epidemiol* 2004;57(3):229–36.
- [20] Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med* 2006;25(1):127–41.
- [21] Lazar AA, Cole BF, Bonetti M, Gelber RD. Evaluation of treatment-effect heterogeneity using biomarkers measured on a continuous scale: subpopulation treatment effect pattern plot. *J Clin Oncol* 2010;28(29):4539–44.
- [22] Penault-Llorca F, Andre F, Sagan C, Lacroix-Triki M, Denoux Y, Verrièle V, et al. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(17):2809–15.
- [23] Jeong JH, Costantino JP. Application of smoothing methods to evaluate treatment-prognostic factor interactions in breast cancer data. *Cancer Invest* 2006;24(3):288–93.
- [24] Royston P, Altman DG. Regression using fractional polynomials of continuous covariates: parsimonious parametric modelling. *Appl Stat* 1994;429–67.
- [25] Biankin AV, Piantadosi S, Hollingsworth SJ. Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology. *Nature* 2015;526(7573):361–70.
- [26] Jones CL, Holmgren E. An adaptive Simon Two-Stage Design for Phase 2 studies of targeted therapies. *Contemp Clin Trials* 2007;28(5):654–61.
- [27] Pusztai L, Anderson K, Hess KR. Pharmacogenomic predictor discovery in phase II clinical trials for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13(20):6080–6.
- [28] Tournoux-Facon C, De Rycke Y, Tubert-Bitter P. How a new stratified adaptive phase II design could improve targeting population. *Stat Med* 2011;30(13):1555–62.
- [29] Basche M, Baron AE, Eckhardt SG, Balducci L, Persky M, Levin A, et al. Barriers to enrollment of elderly adults in early-phase cancer clinical trials. *J Oncol Pract* 2008;4(4):162–8.
- [30] Wildiers H, Mauer M, Pallis A, Hurria A, Mohile SG, Luciani A, et al. End points and trial design in geriatric oncology research: a joint European organisation for research and treatment of cancer – Alliance for Clinical Trials in Oncology – International Society Of Geriatric Oncology position article. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3711–8.
- [31] Brookes ST, Whitley E, Peters TJ, Mulheran PA, Egger M, Davey Smith G. Subgroup analyses in randomised controlled trials: quantifying the risks of false-positives and false-negatives. *Health Technol Assess* 2001;5(33):1–56.



Principe de prises en charge du carcinome à cellules de Merkel et place de la radiothérapie

Amel Rehailia-Blanchard¹, Grégoire Pigné¹, Jean-Baptiste Guy^{1,2}, Alexis Vallard¹, Anis El Meddeb Hamrouni¹, Chloé Rancoule^{1,2}, Nicolas Magné^{1,2}

Reçu le 5 septembre 2016
Accepté le 28 octobre 2016
Disponible sur internet le :
15 décembre 2016

1. Institut de cancérologie Lucien-Neuwirth, département de radiothérapie, 108 bis, avenue Albert-Raimond, BP 60008, 42271 Saint-Priest en Jarez, France
2. Laboratoire de radiobiologie cellulaire et moléculaire de Lyon Sud, CNRS UMR 5822, 165, chemin du Grand-Revoyet, BP 12, 69921 Oullins cedex, France

Correspondance :

Nicolas Magné, Institut de cancérologie Lucien-Neuwirth, 108 bis, avenue Albert-Raimond, BP 60008, 42270 Saint-Priest en Jarez cedex, France.
nicolas.magne@icloire.fr

Mots clés

Carcinome de Merkel
Radiothérapie
Chirurgie
Ganglion sentinelle
Suivi

Résumé

Le carcinome de Merkel est une tumeur cutanée primitive neuro-endocrine rare au pronostic sombre. Les données disponibles dans la littérature sont pauvres. Le traitement actuel pour les maladies locorégionales repose sur un traitement combiné par chirurgie et radiothérapie. Ces traitements bien qu'ils soient communément admis comme standard thérapeutique font l'objet de controverses. Le but de cette revue de la littérature est de présenter les différentes études disponibles et de comparer les recommandations de prise en charge nationale et internationale.

Keywords

Merkel cell carcinoma
Radiotherapy
Surgery
Sentinel lymph node
biopsy
Follow up

Summary

Care of Merkel cell carcinoma and role of the radiotherapy

Merkel cell carcinoma is a rare neuro-endocrine tumor of skin with a poor prognosis. Data available in literature are scarce. Current treatment for locoregional disease is based on combined treatment by surgery and radiotherapy. However these treatments are controversial. The aim of the present review is to sum up the different available studies and to compare national and international guidelines.

Introduction

Le carcinome de Merkel est un carcinome cutané primitif neuro-endocrine qui a été décrit pour la première fois en 1972 par Toker comme un carcinome trabéculaire de la peau [1]. Cette tumeur est caractérisée par son potentiel évolutif. Son

agressivité est liée aux fréquentes rechutes, à la fréquence des envahissements ganglionnaires et au risque de métastases à distance [2]. Le pronostic est directement corrélé au stade de la maladie. Le traitement actuel pour les maladies locorégionales repose sur un traitement combiné par chirurgie et radiothérapie. Ces traitements, s'ils sont communément admis

comme efficaces font encore l'objet de certains débats. Nous vous proposons ici une revue de la littérature sur la prise en charge des carcinomes de Merkel afin de mieux définir le rôle de la radiothérapie.

Données épidémiologiques

Le carcinome de Merkel est une tumeur cutanée primitive rare. En effet on rapporte en moyenne 100 fois moins de cas que de mélanomes [3]. L'incidence réelle du carcinome de Merkel en France reste à ce jour inconnue. Une étude prospective de cohorte américaine rapportait une incidence de 0,44 cas/100 000 habitants en 2001 soit trois fois plus de cas qu'en 1986 [4].

Le carcinome est plus volontiers retrouvé dans la population caucasienne et peu de cas sont rapportés chez les Asiatiques et les personnes noires [3]. Il s'agit d'une tumeur touchant préférentiellement les personnes âgées avec un âge médian au diagnostic de 76,2 ans pour les femmes et de 73,6 ans pour les hommes [5]. Il semblerait également exister une petite prédominance masculine pour ce type de tumeur [5].

Les facteurs étiologiques du carcinome de Merkel sont encore incertains mais plusieurs facteurs de risque sont évoqués :

- l'exposition aux UV est corrélée à une majoration du risque. La tumeur survient volontiers chez les patients à la peau blanche au niveau des zones photo-exposées de la tête et du cou [6]. Par ailleurs l'association à d'autres tumeurs cutanées comme les carcinomes épidermoïdes cutanés ou les carcinomes basocellulaires, n'est pas rare [7]. Des formes de tumeurs mixtes (carcinomes de Merkel et carcinome épidermoïde) ont même été décrites dans la littérature et seraient corrélées à une mortalité supérieure à celle d'une tumeur de Merkel isolée [7] ;
- l'immunodépression est associée à un risque majoré de carcinome de Merkel et notamment en cas d'infection par le VIH [8] ou chez les patients greffés [9]. En cas d'immunodépression la maladie se développe généralement avant 50 ans. Elle est associée à une réduction significative de la survie globale par rapport aux sujets immunocompétents [10] ;
- l'implication du polyomavirus McPyV a été découverte récemment par l'équipe de Feng et al. [11]. Les auteurs ont démontré que l'ADN viral était intégré à l'ADN tumoral dans 80 % des cas et que cette intégration précédait l'expansion tumorale, suggérant ainsi son rôle comme virus oncogène [11]. Depuis cette publication plusieurs études sont venues confirmer le lien de causalité entre McPyV et carcinome de Merkel [12].

Présentation clinique

Cliniquement la tumeur de Merkel se présente comme un nodule cutané intradermique indolore, de couleur violacé apparaissant volontiers dans des zones photo-exposées [6]. Les localisations par ordre de fréquence sont la tête et le cou puis les membres supérieurs, les membres inférieurs et le tronc. Des

localisations plus rares de carcinomes de Merkel ont été décrites, notamment au niveau de la vulve [13] ou du pénis [14]. Enfin dans de rares cas la tumeur primitive n'est pas retrouvée [15,16]. Cette lésion est quelquefois associée à des télangiectasies et peut à tort faire évoquer une autre tumeur cutanée [6,17]. Plus rarement et à un stade plus avancé la tumeur peut avoir un aspect induré. Souvent la lésion est unique avec une croissance rapide. Heath et al. ont défini un acronyme AEIOU pour synthétiser les caractéristiques sémiologiques devant faire évoquer le carcinome de Merkel : A pour asymptomatique, E pour extension rapide, I pour immunodéprimé, O pour « older than 50 years » et U pour l'exposition aux UV [6].

Malgré ces éléments sémiologiques le diagnostic reste parfois difficile à établir et seul une étude anatomopathologique permet un diagnostic de certitude.

Diagnostic anatomopathologique

Les cellules de Merkel doivent leur nom à un histopathologiste Allemand le Dr Friedrich Sigmund Merkel qui les a décrits pour la première fois en 1875 [18]. Elles se situent à proximité de la membrane basale dans l'épiderme et agissent comme des récepteurs à la pression. Ces cellules peuvent être retrouvées dans l'épiderme de façon isolées ou organisées en complexe. Les cellules de Merkel possèdent des caractéristiques immuno-histochimiques et structurales communes aux cellules neuro-endocrines (positivité pour la neuro-endocrine specific enolase, la chromogranine et la synaptophysine) et aux cellules épithéliales (positivité aux cytokératines 8, 18, 19, 20) [19].

S'il n'existe pas d'argument formel pour affirmer que les cellules des carcinomes de Merkel se développent bien à partir des cellules de Merkel on note qu'il existe de nombreuses similitudes structurales et immuno-histochimiques entre elles. Classiquement les cellules tumorales qui sont retrouvées dans le derme apparaissent comme des cellules rondes, de petite taille avec un cytoplasme réduit. En immunohistochimie elles expriment les mêmes caractéristiques épithéliales et neuro-endocrines que les cellules de Merkel [19], ce qui permet le plus souvent d'éliminer les principaux diagnostics différentiels, que sont les cancers neuro-endocrines, les mélanomes, les tumeurs carcinoïdes ou encore les lymphomes.

Une fois le diagnostic de carcinome de Merkel établi on distingue classiquement 3 sous-types histologiques :

- le type trabéculaire, décrit par Toker [1], observé le plus souvent chez la personne âgée ;
- le type intermédiaire, observé le plus fréquemment et de meilleur pronostic ;
- le type à petites cellules, classiquement décrit chez les patients jeunes.

Classification

Il existe de nombreuses classifications dans la littérature, ce qui rend plus difficile les comparaisons sur la prise en charge et les

TABLEAU I

Classification TNM du carcinome de Merkel, d'après la classification AJCC 2010 [20]

T	N	M
T0 : pas de tumeur primitive	N0 : absence d'atteinte ganglionnaire clinique et/ou histologique	M0 : pas de métastases
Tis : tumeur primitive in situ	cN0 : absence de ganglions palpables cN1 : ganglion(s) palpable(s) Pn0 : ganglions histologiquement négatifs	
T1 : Tumeur primitive ≤ 2 cm	N1 : ganglion(s) envahi(s) N1a : micrométastases N1b : macrométastases	M1 : métastases à distance M1a : atteinte cutanée, des tissus mous M1b : atteinte pulmonaire M1c : autres métastases viscérales
T2 : 2 cm < tumeur primitive ≤ 5 cm	N2 : Métastases en transit	
T3 : tumeur primitive > 5 cm		
T4 : tumeur primitive envahissant l'os/le muscle/le fascia/le cartilage		

pratiques médicales hétérogènes. Parmi les classifications les plus utilisées, on retrouve classification de l'AJCC (*tableaux I et II*), basée sur le stade TNM. C'est la classification la plus récente et celle retenue dans les recommandations françaises [20,21], ainsi que dans les recommandations européennes [22] et américaines [23].

Bilan d'extension

Le bilan d'extension de la maladie est à la fois clinique et paraclinique. Son but étant de définir de façon précise le stade de la maladie.

Sur le plan clinique, une inspection rigoureuse à la recherche d'un second cancer cutané favorisé par les UV [7,20], une palpation des aires ganglionnaires et un examen général à la

recherche de métastases, paraissent indispensables lors de la prise en charge initiale pour définir la stratégie thérapeutique [20].

Sur le plan paraclinique en raison du caractère extrêmement lymphophile la réalisation d'une iconographie est recommandée dans la littérature nationale et internationale [20,23]. Toutefois compte tenu de la faible incidence du carcinome de Merkel et du faible nombre d'études disponible sur les méthodes diagnostiques en imagerie il n'existe pas à ce jour d'algorithme décisionnel clair sur les examens morphologiques à réaliser.

Sur le plan morphologique l'échographie de la tumeur et des aires de drainages semble donner de précieuses informations. En effet l'examen permet de caractériser la tumeur, qui apparaît le plus souvent comme une lésion solide hypoéchogène [24]. Cette méthode d'examen est un excellent outil pour distinguer les ganglions non pathologiques des ganglions atteints avec des concordances observées entre 89 et 94 % des cas en cas de carcinome de Merkel localisés au niveau de la tête et du cou [25]. Elle présente l'avantage d'être facilement accessible, non invasive et de permettre un repérage radiologique pour d'éventuelles biopsies. Sa réalisation est d'ailleurs recommandée par la Société française de dermatologie [20].

Le scanner est très souvent cité dans les bilans d'extensions des carcinomes de Merkel des recommandations nationales et internationales [20,22,23]. Il est un excellent examen pour apprécier l'envahissement ganglionnaire, détecter les métastases sous-cutanées et les métastases viscérales à distance du site primitif [25,26]. La Société française de dermatologie recommande la réalisation systématique d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien pour le bilan d'extension associé à un scanner cervical si le carcinome siège au niveau de la tête ou du cou [20].

Compte tenu de son excellent contraste au niveau des parties molles l'IRM est un examen très performant pour préciser les

TABLEAU II

Stadification du carcinome de Merkel selon le stade TNM [20]

Stade	Critères
Stade 0	Tis, N0, M0
Stade IA	T1, pN0, M0
Stade IB	T1, cN0, M0
Stade IIA	T2/T3, pN0, M0
Stade IIB	T2/T3, cN0, M0
Stade IIC	T4, N0, M0
Stade IIIA	Tous T, N1a, M0
Stade IIIB	Tous T, N1b/N2, M0
Stade IV	Tous T, Tous N, M1

caractéristiques d'une tumeur et son envahissement ganglionnaire. Cette modalité d'imagerie est reconnue dans de multiples recommandations de bonnes pratiques [20,22,23].

Le carcinome de Merkel est une tumeur agressive avec une glycolyse augmentée capable d'être détectée sur le PET scanner au 18FDG [27]. Des publications ont suggéré une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité dans l'évaluation de l'envahissement ganglionnaire du PET scanner au 18FDG comparativement au scanner [28]. Il a été suggéré que cette supériorité diagnostique serait capable de modifier la classification tumorale et donc la prise en charge de certains patients [29]. Cette modalité d'imagerie est une option possible pour la réalisation d'un bilan d'extension [20,22,23].

Plus récemment des études ont suggéré une supériorité diagnostique de la scintigraphie à l'octroïdote comparativement au scanner [30]. Cet examen n'est cependant pas à ce jour recommandé dans la pratique quotidienne.

Principe de prise en charge

Place de la chirurgie

Dans les formes locorégionales, le traitement est basé sur l'association d'une chirurgie de la tumeur et d'une radiothérapie adjuvante [20,21].

À ce jour il n'existe pas de données précises concernant les marges en cas de chirurgie d'un carcinome de Merkel. En effet aucune étude randomisée n'a permis de comparer les pratiques et les recommandations se basent donc sur des études rétrospectives. De nombreuses publications suggèrent une marge d'exérèse de 2 à 3 cm [31,32]. Bien que des marges supérieures à 2 cm semblent être corrélées à un plus faible taux de rechute locale [33] il ne semble pas y avoir de différences sur la survie globale [33]. À ce jour, la Société française de dermatologie recommande une marge périphérique de 2 à 3 cm lorsque cela reste réalisable avec une exérèse en profondeur [20]. En cas de limitation technique pour l'obtention de ces marges l'application de la technique chirurgicale de Mohs peut être réalisée [34]. En effet, en cas de topographie permettant d'obtenir difficilement 2 à 3 cm de marges périphériques une exérèse tumorale de proche en proche jusqu'à l'obtention d'une marge négative en extemporané semble être une option valable [20].

L'exérèse du ganglion sentinelle est recommandée en France, en Europe et aux États-Unis quelle que soit la taille de la tumeur [20,22,23]. En cas de positivité le geste devra être complété par un curage ganglionnaire et ce en dépit du fait que le bénéfice d'un tel geste n'ait jamais été prouvé dans la littérature [20,22].

Place de la chimiothérapie

À un stade localisé il n'y a pas de place pour la chimiothérapie adjuvante. Une étude rétrospective a même suggéré une moins bonne survie spécifique à 5 ans chez les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante [35]. Globalement ce type de

traitement n'est pas recommandé car il est associé à une plus forte morbi-mortalité [36].

En cas de métastases à distance une chimiothérapie pourra être proposée bien qu'aucun bénéfice en termes de survie globale n'ait jamais été établi dans un essai de phase III. Les associations souvent retrouvées dans la littérature sont le carboplatine-l'étoposide et le cyclophosphamide-la doxorubicine-la vincristine [20,22,23].

Place de la radiothérapie

Rationnel

Les carcinomes de Merkel du fait de leur caractère neuro-endocrine et indifférencié sont souvent décrits comme des tumeurs radiosensibles. Une seule étude s'est intéressée à préciser le degré de radiosensibilité. En effet, Leonard et al. ont étudié la SF2 (fraction survivante à 2 Gy) à partir de 8 lignées cellulaires de carcinome de Merkel et ont démontré que le carcinome de Merkel était plus radiosensible que le mélanome avec une SF moyenne à 0,3 [37].

Les indications de la radiothérapie externe

Plusieurs études dans la littérature ont suggéré un bénéfice de la radiothérapie adjuvante. [34,38-47]. La majorité de ces études portent sur des séries rétrospectives de faible effectif [34,41,43,45,47].

De nombreuses publications ont suggéré que la réalisation d'une radiothérapie adjuvante améliorerait le contrôle local en diminuant le taux de récurrence. En effet, Meeuwissen et al. ont rapporté un taux de récurrence de 100 % dans le groupe traité par chirurgie seule contre 29 % dans le groupe traité par chirurgie et radiothérapie externe adjuvante [48]. À plus grande échelle dans une méta-analyse, Lewis et al. ont montré sur les données de 1254 patients que l'irradiation adjuvante diminuait significativement, de 39 % à 12 % le taux de récurrence locale à 5 ans (39 vs 12 %) et de 56 à 23 % le taux de récurrence régionale à 5 ans [46].

Les données disponibles concernant le bénéfice de la radiothérapie adjuvante sur la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) se basent principalement sur des études rétrospectives à l'exception de l'étude publiée en 2011 par Jouary et al. [49]. Ces dernières ont été synthétisées dans le [tableau III](#) ci-dessous. Le bénéfice de la radiothérapie adjuvante est rapporté dans plusieurs publications. En effet, Mojica et al. dans une importante étude rétrospective, ont rapporté une durée de survie médiane de 63 mois dans le groupe ayant bénéficié d'une radiothérapie adjuvante contre 45 mois dans le groupe ayant bénéficié d'une chirurgie exclusive ($p = 0,0002$) [39]. Toutefois il faut noter que la différence observée a pu être en partie biaisée. En effet les patients étudiés étaient globalement plus jeunes dans le bras ayant bénéficié du traitement combiné. Bien que d'autres études soient venues confirmer une augmentation statistiquement significative de la survie globale [42-44], d'autres publications retrouvent des résultats plus

TABLEAU III

Synthèse des différentes études publiées comparant le bénéfice de la radiothérapie adjuvante (RT) en termes de survie sans progression et de survie globale

Auteurs	Année de publication	Étude	Nombre de centres participants	Bras étudiés	Nombre de patients	Résultats	p
Clark et al. [38]	2006	Rétrospective	Multicentrique	Chir + RT : 66 Chir : NP	110	PFS : 62 % OS 5 ans : 49 %	0,13 NS
Mojica et al. [39]	2007	Rétrospective	Multicentrique	Chir + RT : 477 Chir : 689	1665	PFS : NP OS : 63 mois vs 45 mois	NP 0,0002
Ghadjar et al. [40]	2011	Rétrospective	Multicentrique	Chir + RT : 118 Chir : 49	180	PFS : 59 % vs 4 % OS : 56 % vs 46 %	< 0,001 NS
Harrington et al. [50]	2015	Rétrospective	Monocentrique	Chir + RT : 95 Chir : 37	179	PFS à 5 ans : NP OS à 5 ans : NP	NS NP
Kang et al. [41]	2012	Rétrospective	Monocentrique	RT : 19 Chir + RT : 43	62	PFS 2 ans : 54 % vs 25 % OS : NP	0,009 NP
Lewis et al. [46]	2006	Méta-analyse		Chir + RT : 205 Chir : 465	1254	PFS : NP OS à 5 ans : 49 %	NS NS
Strom et al. [42]	2016	Rétrospective	Monocentrique	Chir + RT : NP Chir : NP	113	PFS : NP OS à 3 ans : 77,4 % vs 59,6 %	0,004
Veness et al. [43]	2004	Rétrospective	Monocentrique	Chir + RT : 23 Chir : 14	37	PFS à 3 ans : 66 % OS à 3 ans : 25 %	0,009 < 0,01
Morrison et al. [45]	1990	Rétrospective	Monocentrique	Chir + RT : 31 Chir :	54	PFS : 56 % vs 11 % OS : 55 % vs 28 %	0,02 NP
Boyer et al. [34]	2002	Rétrospective	Monocentrique	Chir + RT : 20 Chir : 25	45	PFS : NP OS à 5 ans : 79 % vs 80 %	NP 0,33
Brissett et al. [47]	2002	Rétrospective	Monocentrique	Chir + RT : 8 Chir : 14	22	PFS 2 ans : 87,5 % vs 61,5 % OS à 2 ans : 70 % vs 69,2 %	0,45 0,73
Veness et al. [44]	2005	Rétrospective	Monocentrique	Chir + RT : 43 Chir : 37	86	PFS à 5 ans : NP OS à 5 ans : 47 % vs 25 %	NP < 0,01
Meeuwissen et al. [48]	1995	Rétrospective	Monocentrique	Chir + RT : 34 Chir : 38	80	PFS à 3 ans : 68 % vs 0 % OS à 3 ans : NP	< 0,01 NP
Jouary et al. [49]	2011	Prospective		Chir + RT : 39 Chir : 44	83	PFS à 3 ans : 89,7 % vs 81,2 % OS à 3 ans : 92,3 %	0,4 0,989

NP : non précisé ; PFS : survie sans progression ; OS : survie globale ; NS : non significatif.

pondérés [34,40,47]. La seule étude prospective retrouvée à ce jour ne confirme pas une augmentation statistiquement significative de la survie sans progression et de la survie globale chez les patients traités par radiothérapie externe adjuvante [49]. Les recommandations nationales et internationales recommandent systématiquement une radiothérapie adjuvante sur le site tumoral primitif pour les stades I, II et III [20,22,23]. Plus récemment les recommandations RECORAD de la Société française de radiothérapie (SFRO) ont été publiées en septembre 2016. Elles confirment le caractère systématique des irradiations adjuvantes dans la prise en charge des tumeurs de Merkel [21]. En cas de ganglion sentinelle négatif il n'y a pas d'argument pour réaliser une irradiation ganglionnaire prophylactique

systématique [20]. Si des facteurs de mauvais pronostic sont associés à un ganglion sentinelle négatif la réalisation d'une irradiation prophylactique ganglionnaire pourra être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire. En cas d'envahissement ganglionnaire avéré sur le curage ganglionnaire une radiothérapie ganglionnaire prophylactique est recommandée [20]. La réalisation d'une radiothérapie exclusive lorsqu'un geste chirurgical est contre-indiqué a été décrite dans plusieurs publications [50-53]. En cas de radiothérapie exclusive il ne semble pas y avoir de différence statistiquement significative sur la survie sans progression et sur la survie globale en comparaison aux patients traités par chirurgie et radiothérapie adjuvante [53]. Cette modalité thérapeutique semble constituer une

option satisfaisante pour des personnes fragiles car elle est associée à une bonne tolérance. Elle constitue d'ailleurs une option validée dans les recommandations françaises [20].

Dose prescrite et fractionnement

La littérature retrouve des modalités d'irradiation très diverses. La majorité des publications rapportent des doses d'irradiation comprises entre 45 et 50 Gy en cas de chirurgie microscopiquement complète et 55 à 60 Gy en cas d'exérèse incomplète [34,38,46,54,55].

Les recommandations américaines du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommandent sur le site tumoral une dose de 50 à 56 Gy en cas de résection microscopiquement saine, une dose de 56 à 60 Gy en cas de résection microscopiquement incomplète et une dose 60 à 66 Gy en cas de résection macroscopiquement incomplète ou de chirurgie impossible [23]. Les dernières recommandations françaises RECORAD de la SFRO proposent également une dose de 50 à 56 Gy sur le lit opératoire en cas d'exérèse microscopique complète, avec un complément de 5 à 10 Gy en cas de chirurgie R1 ou de tumeur en place [21]. En l'absence de geste ganglionnaire chirurgical, le NCCN recommande une irradiation ganglionnaire à une dose comprise entre 46 et 50 Gy en l'absence d'adénopathie palpable et une dose comprise entre 60 et 66 Gy en cas d'adénopathie palpable. La SFRO recommande dans RECORAD également une dose de 50 Gy en cas d'irradiation ganglionnaire prophylactique [21]. En cas de ganglion sentinelle négatif la radiothérapie ganglionnaire prophylactique systématique n'est pas indiquée, notamment au niveau axillaire et inguinal [23]. Sa réalisation pourra être discutée au cas par cas en cas de ganglion sentinelle négative au niveau cervical en raison du risque de faux négatif. Dans ce cas-là si l'irradiation est décidée la dose sera comprise entre 46 et 50 Gy. En cas de ganglion sentinelle positif sans curage associé une dose de 50 Gy pourra être délivrée au niveau axillaire et inguinal et une dose de 50 à 56 Gy pourra être délivrée au niveau cervical [23]. Enfin après réalisation d'un

curage une irradiation ganglionnaire à la dose de 50 à 54 Gy pourra être proposée au niveau inguinal et axillaire et à la dose de 50 à 60 Gy au niveau cervical [23].

Définition des volumes cibles

Peu d'études détaillant les volumes de traitement par radiothérapie externe sont disponibles. Poulsen et al. ont proposé dans leur publication une irradiation des zones cutanées lymphatiques de drainage entre la tumeur primitive et le premier relais ganglionnaire lorsque ce dernier se situait à moins de 20 cm [56]. Veness et al. ont quant à eux décidé d'irradier dans leur étude les tissus cutanés dans lesquels les cellules en transit pouvaient se trouver [44].

Classiquement dans la littérature, le *clinical target volume* (CTV) lit opératoire est défini à partir de la cicatrice autour sont ajoutées des marges de 3 à 5 cm [44,45,56].

Conclusion

Les tumeurs de Merkel sont des tumeurs cutanées rares et agressives. La radiothérapie adjuvante semble être responsable d'une amélioration de la survie des patients qui en bénéficient et est à ce jour admise de manière consensuelle dans le traitement des formes localisées. Bien que peu étudiée la radiothérapie exclusive semble également donner de bons résultats. Les recommandations nationales et internationales actuelles se basent principalement sur des études de faible puissance et majoritairement rétrospectives. Les modalités de radiothérapie externe (définition des volumes cibles, dose totale délivrée, schéma hypo-fractionné, association concomitante à une chimiothérapie ou à une thérapie ciblée) ne sont cependant pas clairement établies et devraient cependant faire l'objet d'études afin d'être définies de façon plus précise.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. Arch Dermatol 1972;105:107-10.
- [2] Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, Heslin MJ, Bland KI, Beenken SW. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. Ann Surg Oncol 2001;8:204-8.
- [3] Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. Cancer Epidemiol Biomark Prev 1999;8:153-8.
- [4] Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. J Surg Oncol 2005;89:1-4. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.20167>.
- [5] Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. J Cutan Pathol 2010;37:20-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0560.2009.01370.x>.
- [6] Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. J Am Acad Dermatol 2008;58:375-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.11.020>.
- [7] Koljonen V. Merkel cell carcinoma. World J Surg Oncol 2006;4:7. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7819-4-7>.
- [8] Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ, Miller RW. Merkel cell carcinoma and HIV infection. Lancet Lond Engl 2002;359:497-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07668-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07668-7).
- [9] Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. Transplantation 1999;68:1717-21.
- [10] Arron ST, Canavan T, Yu SS. Organ transplant recipients with Merkel cell carcinoma have reduced progression-free, overall, and disease-specific survival independent of stage at presentation. J Am Acad Dermatol 2014;71:684-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.05.054>.
- [11] Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. Science

- 2008;319:1096-100. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1152586>.
- [12] Foulongne V, Kluger N, Dereure O, Brieu N, Guillot B, Segondy M. Merkel cell polyomavirus and Merkel cell carcinoma, France. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1491-3. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1409.080651>.
- [13] Jońska-Gmyrek J, Bobkiewicz P, Gmyrek L, Zóciak-Siwińska A, Lindner B, Staniaszek J. [Merkel cell carcinoma of the vulva – case report and the literature review]. *Ginekol Pol* 2013;84:385-9.
- [14] Azevedo Cavalcanti Reis F, Quirino R, Monnerat Lott F, Ornellas AA, Arcuri R. [Merkel cell carcinoma of peénis]. *Prog Urol* 2004;14:558-60 [discussion 560].
- [15] Boghossian V, Owen ID, Nuli B, Xiao PQ. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the retroperitoneum with no identifiable primary site. *World J Surg Oncol* 2007;5:117. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7819-5-117>.
- [16] Yaramada P, Lim BS, Flannery CM, Koh SS, Yaghsseian H. Merkel cell carcinoma of unknown primary with lymph node and mesenteric metastasis involving the pancreas and duodenum. *J Gastrointest Oncol* 2016;7: S66-70. <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2015.043>.
- [17] Hitchcock CL, Bland KI, Laney RG, Franzini D, Harris B, Copeland EM. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. Its natural history, diagnosis, and treatment. *Ann Surg* 1988;207:201-7.
- [18] Merkel F. Tastzellen und Tastkörperchen bei den Haustieren und beim Menschen. *Arch Für Mikrosk Anat* 1875;11:636-52. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02933819>.
- [19] Jaeger T, Ring J, Andres C. Histological, immunohistological, and clinical features of merkel cell carcinoma in correlation to merkel cell polyomavirus status. *J Skin Cancer* 2012;2012:983421. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/983421>.
- [20] Boccara O, Girard C, Mortier L, Bens G, Saiag P, Guillot B. Recommandations du groupe de cancérologie cutanée de la Société française de dermatologie pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome à cellules de Merkel. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138:475-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2011.01.029>.
- [21] [Radiotherapy of skin cancers]. - PubMed - NCBI n.d. 2016 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27522189>. (accessed October 5, 2016).
- [22] Lebbe C, Becker JC, Grob J-J, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51:2396-403. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.06.131>.
- [23] Schwartz JL, Wong SL, McLean SA, Hayman JA, Lao CD, Kozlow JH, et al. NCCN Guidelines implementation in the multidisciplinary Merkel Cell Carcinoma Program at the University of Michigan. *J Natl Compr Cancer Netw* 2014;12:434-41.
- [24] Eftekhari F, Wallace S, Silva EG, Lenzi R. Merkel cell carcinoma of the skin: imaging and clinical features in 93 cases. *Br J Radiol* 1996;69: 226-33. <http://dx.doi.org/10.1259/0007-1285-69-819-226>.
- [25] Peloschek P, Novotny C, Mueller-Mang C, Weber M, Sailer J, Dawid M, et al. Diagnostic imaging in Merkel cell carcinoma: lessons to learn from 16 cases with correlation of sonography, CT, MRI and PET. *Eur J Radiol* 2010;73:317-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.10.032>.
- [26] Nguyen BD, McCullough AE. Imaging of Merkel cell carcinoma. *Radiogr Rev* 2002;22:367-76. <http://dx.doi.org/10.1148/radiographics.22.2.q02mr14367>.
- [27] Golan H, Volkov O, Linchinsky O, Melloul M. FDG-PET imaging in Merkel cell carcinoma – value of head-to-toe scan. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2005;8:135-6.
- [28] Colgan MB, Tarantola TJ, Weaver AL, Wiseman GA, Roenigk RK, Brewer JD, et al. The predictive value of imaging studies in evaluating regional lymph node involvement in Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1250-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2012.03.018>.
- [29] Concannon R, Larcos GS, Veness M. The impact of (18)F-FDG PET-CT scanning for staging and management of Merkel cell carcinoma: results from Westmead Hospital, Sydney, Australia. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:76-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2009.06.021>.
- [30] Poulsen M. Merkel cell carcinoma of skin: diagnosis and management strategies. *Drugs Aging* 2005;22:219-29.
- [31] Müller A, Keus R, Neumann N, Lammering G, Schnabel T. Management of Merkel cell carcinoma: case series of 36 patients. *Oncol Rep* 2003;10:577-85.
- [32] Poulsen M. Merkel-cell carcinoma of the skin. *Lancet Oncol* 2004;5:593-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01593-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01593-1).
- [33] Ott MJ, Tanabe KK, Gadd MA, Stark P, Smith BL, Finkelstein DM, et al. Multimodality management of Merkel cell carcinoma. *Arch Surg Chic Ill* 1960 1999;134 [388-392-393].
- [34] Boyer JD, Zitelli JA, Brodland DG, D'Angelo G. Local control of primary Merkel cell carcinoma: review of 45 cases treated with Mohs micrographic surgery with and without adjuvant radiation. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:885-92. <http://dx.doi.org/10.1067/mjd.2002.1250.83>.
- [35] Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 2005;23:2300-9. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.02.329>.
- [36] Tai PT, Yu E, Winquist E, Hammond A, Stiitt L, Tonita J, et al. Chemotherapy in neuro-endocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol* 2000;18:2493-9.
- [37] Leonard JH, Ramsay JR, Kearsley JH, Birrell GW. Radiation sensitivity of Merkel cell carcinoma cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1401-7. [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)00610-W](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(94)00610-W).
- [38] Clark JR, Veness MJ, Gilbert R, O'Brien CJ, Gullane PJ. Merkel cell carcinoma of the head and neck: is adjuvant radiotherapy necessary? *Head Neck* 2007;29:249-57. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.20510>.
- [39] Mojica P, Smith D, Ellenhorn JDI. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 2007;25:1043-7. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9319>.
- [40] Ghadjar P, Kaanders JH, Poortmans P, Zaucha R, Krenig M, Lagrange JL, et al. The essential role of radiotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma: a study from the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:e583-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.05.028>.
- [41] Kang SH, Haydu LE, Goh RYH, Fogarty GB. Radiotherapy is associated with significant improvement in local and regional control in Merkel cell carcinoma. *Radiat Oncol Lond Engl* 2012;7:171. <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-7-171>.
- [42] Strom T, Naghavi AO, Messina JL, Kim S, Torres-Roca JF, Russell J, et al. Improved local and regional control with radiotherapy for Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2016. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.24527>.
- [43] Veness MJ, Morgan GJ, Gebiski V. Adjuvant locoregional radiotherapy as best practice in patients with Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2005;27:208-16. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.20134>.
- [44] Veness MJ, Perera L, McCourt J, Shannon J, Hughes TM, Morgan GJ, et al. Merkel cell carcinoma: improved outcome with adjuvant radiotherapy. *ANZ J Surg* 2005;75:275-81. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-2197.2005.03353.x>.
- [45] Morrison WH, Peters LJ, Silva EG, Wendt CD, Ang KK, Goepfert H. The essential role of radiation therapy in securing locoregional control of Merkel cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:583-91.
- [46] Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otley CC. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2006;142:693-700. <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.142.6.693>.
- [47] Brissett AE, Olsen KD, Kasperbauer JL, Lewis JE, Goellner JR, Spotts BE, et al. Merkel cell carcinoma of the head and neck: a retrospective case series. *Head Neck* 2002;24:982-8. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.10153>.
- [48] Meeuwissen JA, Bourne RG, Kearsley JH. The importance of postoperative radiation therapy in the treatment of Merkel cell carcinoma.

- Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:325-31. [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)E0145-A](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(94)E0145-A).
- [49] Jouary T, Leyral C, Dreno B, Doussau A, Sassolas B, Beylot-Barry M, et al. Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study. Ann Oncol 2012;23:1074-80. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr318>.
- [50] Harrington C, Kwan W. Outcomes of Merkel cell carcinoma treated with radiotherapy without radical surgical excision. Ann Surg Oncol 2014;21:3401-5. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-3757-8>.
- [51] Koh CSL, Veness MJ. Role of definitive radiotherapy in treating patients with inoperable Merkel cell carcinoma: the Westmead Hospital experience and a review of the literature. Australas J Dermatol 2009;50:249-56. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-0960.2009.00532.x>.
- [52] Mortier L, Mirabel X, Fournier C, Piette F, Lartigau E. Radiotherapy alone for primary Merkel cell carcinoma. Arch Dermatol 2003;139:1587-90. <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.139.12.1587>.
- [53] Pape E, Rezvoy N, Penel N, Salleron J, Martinot V, Guerreschi P, et al. Radiotherapy alone for Merkel cell carcinoma: a comparative and retrospective study of 25 patients. J Am Acad Dermatol 2011;65:983-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2010.07.043>.
- [54] Eng TY, Boersma MGK, Fuller CD, Cavanaugh SX, Valenzuela F, Herman TS. Treatment of merkel cell carcinoma. Am J Clin Oncol 2004;27:510-5.
- [55] Bischof M, van Kampen M, Huber P, Wannenmacher M. Merkel cell carcinoma: the role of radiation therapy in general management. Strahlenther Onkol 1999;175:611-5.
- [56] Poulsen M, Rischin D, Walpole E, Harvey J, Mackintosh J, Ainslie J, et al. High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study-TR0G 96:07. J Clin Oncol 2003;21:4371-6. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.03.154>.